

(19) 世界知的所有権機関
国際事務局



(43) 国際公開日
2005 年 10 月 6 日 (06.10.2005)

PCT

(10) 国際公開番号
WO 2005/092383 A1

(51) 国際特許分類⁷: A61K 45/00, 31/7088, 38/00, 48/00,
A61P 11/00, 43/00, C07K 16/18, 16/22, 16/28, 16/40,
C12N 15/09, C12Q 1/02, 1/26, 1/37, 1/42, 1/48, 1/68

Tatsumi) [JP/JP]; 〒5328686 大阪府大阪市淀川区十三
本町二丁目 1 番 8 5 号 武田薬品工業株式会社内
Osaka (JP).

(21) 国際出願番号: PCT/JP2005/006444

(74) 代理人: 小林 浩, 外(KOBAYASHI, Hiroshi et al.); 〒
1040028 東京都中央区八重洲二丁目 8 番 7 号 福岡ビ
ル 9 階 阿部・井窪・片山法律事務所 Tokyo (JP).

(22) 国際出願日: 2005 年 3 月 25 日 (25.03.2005)

(25) 国際出願の言語: 日本語

(81) 指定国 (表示のない限り、全ての種類の国内保護が
可能): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR,
BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM,
DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU,
ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS,
LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NA,
NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE,
SG, SK, SL, SM, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG,
US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW.

(26) 国際公開の言語: 日本語

(30) 優先権データ:
特願2004-092064 2004 年 3 月 26 日 (26.03.2004) JP

(84) 指定国 (表示のない限り、全ての種類の広域保護
が可能): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA,
SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), ユーラシア (AM, AZ,
BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), ヨーロッパ (AT, BE,
BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU,
IE, IS, IT, LT, LU, MC, NL, PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR),
OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML,
MR, NE, SN, TD, TG).

(71) 出願人 (米国を除く全ての指定国について): 武田
薬品工業株式会社 (TAKEDA PHARMACEUTICAL
COMPANY LIMITED) [JP/JP]; 〒5408645 大阪府大阪
市中央区道修町四丁目 1 番 1 号 Osaka (JP).

(72) 発明者; および

(75) 発明者/出願人 (米国についてのみ): 一ノ瀬 正和
(ICHINOSE, Masakazu) [JP/JP]; 〒6410011 和歌山県
和歌山市三葛 3 7 3 - 5 0 2 Wakayama (JP). 小川 浩
正 (OGAWA, Hiromasa) [JP/JP]; 〒9800011 宮城県仙
台市青葉区上杉 6 丁目 2 - 5 2 - 2 0 2 Miyagi (JP).
戸蔭 雅文 (TOMAKI, Masafumi) [JP/JP]; 〒9810915 宮
城県仙台市青葉区通町 1 丁目 9 - 1 - 2 0 3 Miyagi
(JP). 宇野 裕美子 (UNO, Yumiko) [JP/JP]; 〒3004293 茨
城県つくば市和台 1 0 番地 武田薬品工業株式会
社内 Ibaraki (JP). 古澤 誠 (FURUSAWA, Makoto) [JP/JP];
〒3004293 茨城県つくば市和台 1 0 番地 武田薬品工
業株式会社内 Ibaraki (JP). 松本 辰美 (MATSUMOTO,

添付公開書類:
— 国際調査報告書

2 文字コード及び他の略語については、定期発行される
各PCTガゼットの巻頭に掲載されている「コードと略語
のガイダンスノート」を参照。

(54) Title: PREVENTIVE/REMEDY FOR RESPIRATORY DISEASES

(54) 発明の名称: 呼吸器疾患の予防・治療剤

(57) Abstract: It is intended to provide a compound inhibiting the activity of a protein having an amino acid sequence which is the same or substantially the same as one of the amino acid sequences represented by SEQ ID NOS:2, 4, 6, 8, 10, 12, 14, 16, 18, 20, 22, 24, 26, 28, 30, 32, 34, 36, 38, 40, 42, 44, 46, 48, 50, 52, 54, 56, 58, 60, 62 and so on, or its salt; a compound inhibiting the expression of a gene of the above protein; an antisense nucleotide containing a base sequence which is complementary or substantially complementary to the base sequence of a DNA encoding the above protein or its partial peptide or a part of the base sequence; an antibody against the above protein or its partial peptide; and so on. The above compound, antisense nucleotide, antibody and so on are usable as a preventive/remedy for respiratory diseases, etc.

(57) 要約: 本発明は、配列番号: 2、4、6、8、10、12、14、16、18、20、22、24、26、28、30、32、34、36、38、40、42、44、46、48、50、52、54、56、58、60、62等で表されるアミノ酸配列と同一もしくは実質的に同一のアミノ酸配列を有するタンパク質の活性を阻害する化合物またはその塩、該タンパク質の遺伝子の発現を阻害する化合物、該タンパク質またはその部分ペプチドをコードするDNAの塩基配列に相補的もしくは実質的に相補的な塩基配列またはその一部を含有するアンチセンスヌクレオチド、該タンパク質またはその部分ペプチドに対する抗体などを提供する。これらの化合物、アンチセンスヌクレオチド、抗体などは、呼吸器疾患などの予防・治療剤として使用することができる。

WO 2005/092383 A1

1

明細書

呼吸器疾患の予防・治療剤

技術分野

- 5 本発明は、呼吸器疾患の予防・治療剤および診断薬、呼吸器疾患の予防・治療剤のスクリーニングなどに関する。

背景技術

- 10 慢性閉塞性肺疾患、慢性気管支炎、肺気腫、びまん性汎細気管支炎、内因性喘息等は、喫煙世代の高齢化、平均寿命の延長等にもなって、今後、呼吸器疾患の中心的な病気になると考えられている。

- 15 喫煙は慢性閉塞性肺疾患の明確な病因になりえることが示されている。喫煙により閉塞性障害が進行し、その障害の程度はタバコの喫煙本数に依存する。具体的には、喫煙開始年齢が若年であるほど進行しやすい。また、喫煙と気管支腺の過形成との用量相関が確かめられている。

動物実験においても、タバコを吸入させることによって気腫性変化を起こし得ることについては多くの報告がある。

- 20 慢性閉塞性肺疾患（以下、COPDと略称することもある）の病理学的変化は、中枢気道、末梢気道、肺実質の三領域において観察される特有の異常所見である。中枢気道病変は、杯細胞の過形成や粘液下腺における細胞の増生、肥大といった分泌組織の形態変化がみられる。炎症細胞に関しては、気道粘膜にマクロファージや活性化Tリンパ球の増加が示されている。細気管支領域の病変は、気道内腔の粘液塞栓や気道上皮での杯細胞異形成、気道壁における炎症細胞浸潤、平滑筋肥厚、線維化が観察される。肺実質では、肺泡の破壊消失と気腔の拡大で定義された肺気腫病変が観察される。これらには、プロテアーゼ／アンチプロテアーゼのバランスの不均衡が関与すると考えられている。これらいずれの病理学的変化も気道閉塞をもたらす。
- 25

cholesterol 25-hydroxylase (CH25H) (GenBank Accession NO. NM_003956)は、コレステロール水酸化酵素の一種であり、コレステロールを25-ヒドロキシコレ

ステロール (25-HC) に変換する活性を有する (J. Biol. Chem. 273巻、34316-34327頁、1998年)。その生成物である25-ヒドロキシコレステロールは、マクロファージにおいてインターロイキン8を誘導することが知られている (Eur. J. Clin. Invest. 32巻、35-42頁、2002年)。

- 5 prostate differentiation factor (GDF15、PLAB) (GenBank Accession NO. AF003934)は、インターロイキン8の介する好中球浸潤作用を促進する効果を有する (J. Immunol. 171巻、2057-2065頁、2003年)。

- Matrix Metalloproteinase 19 (MMP19) (GenBank Accession NO. U38321)は、タンパク質分解酵素活性を有する酵素である (J. Biol. Chem. 272巻、4281-4286頁、1997年)。
- 10

このような状況において、副作用の少ない優れた呼吸器疾患 (例、慢性閉塞性肺疾患など) の予防・治療剤および診断剤の開発が望まれている。

発明の開示

- 15 本発明者らは、上記の課題を解決するために鋭意研究を重ねた結果、慢性閉塞性肺疾患 (COPD) 併発肺がん患者の肺組織で、発現が顕著に増加または減少する遺伝子を見出し、この知見に基づいて、さらに検討を重ねた結果、本発明を完成するに至った。

すなわち、本発明は、

- 20 (1) 配列番号：2、配列番号：4、配列番号：6、配列番号：8、配列番号：10、配列番号：12、配列番号：14、配列番号：16、配列番号：18、配列番号：20、配列番号：22、配列番号：24、配列番号：26、配列番号：28、配列番号：30、配列番号：32、配列番号：34、配列番号：36、配列番号：38、配列番号：40、配列番号：42、配列番号：44、配列番号：46、配列番号：48、配列番号：50、配列番号：52、配列番号：54、配列番号：56、配列番号：58、配列番号：60または配列番号：62で表されるアミノ酸配列と同一もしくは実質的に同一のアミノ酸配列を含有するタンパク質もしくはその部分ペプチドまたはその塩の活性を阻害する化合物またはその塩を含有してなる呼吸器疾患の予防・治療剤、
- 25

(1 a) 配列番号：2で表されるアミノ酸配列と同一もしくは実質的に同一のアミノ酸配列を含有するタンパク質もしくはその部分ペプチドまたはその塩の活性を阻害する化合物またはその塩を含有してなる呼吸器疾患の予防・治療剤、

5 (1 b) 配列番号：4で表されるアミノ酸配列と同一もしくは実質的に同一のアミノ酸配列を含有するタンパク質もしくはその部分ペプチドまたはその塩の活性を阻害する化合物またはその塩を含有してなる呼吸器疾患の予防・治療剤、

(1 c) 配列番号：30で表されるアミノ酸配列と同一もしくは実質的に同一のアミノ酸配列を含有するタンパク質もしくはその部分ペプチドまたはその塩の活性を阻害する化合物またはその塩を含有してなる呼吸器疾患の予防・治療剤、

10 (2) 化合物が、配列番号：2で表されるアミノ酸配列を含有するタンパク質もしくはその部分ペプチドまたはその塩の活性を阻害する化合物である上記

(1) 記載の剤、

(3) 配列番号：2、配列番号：4、配列番号：6、配列番号：8、配列番号：10、配列番号：12、配列番号：14、配列番号：16、配列番号：18、
15 配列番号：20、配列番号：22、配列番号：24、配列番号：26、配列番号：28、配列番号：30、配列番号：32、配列番号：34、配列番号：36、配列番号：38、配列番号：40、配列番号：42、配列番号：44、配列番号：46、配列番号：48、配列番号：50、配列番号：52、配列番号：54、配列番号：56、配列番号：58、配列番号：60または配列番号：62で表されるアミノ酸配列と同一もしくは実質的に同一のアミノ酸配列を含有するタンパク質もしくはその部分ペプチドまたはその塩の遺伝子の発現を阻害する化合物またはその塩を含有してなる呼吸器疾患の予防・治療剤、

20 (3 a) 配列番号：2で表されるアミノ酸配列と同一もしくは実質的に同一のアミノ酸配列を含有するタンパク質もしくはその部分ペプチドまたはその塩の遺伝子の発現を阻害する化合物またはその塩を含有してなる呼吸器疾患の予防・治療剤、

(3 b) 配列番号：4で表されるアミノ酸配列と同一もしくは実質的に同一のアミノ酸配列を含有するタンパク質もしくはその部分ペプチドまたはその塩の遺伝子の発現を阻害する化合物またはその塩を含有してなる呼吸器疾患の予防・治

療剤、

(3 c) 配列番号：30で表されるアミノ酸配列と同一もしくは実質的に同一のアミノ酸配列を含有するタンパク質もしくはその部分ペプチドまたはその塩の遺伝子の発現を阻害する化合物またはその塩を含有してなる呼吸器疾患の予防・

5 治療剤、

(4) 化合物が、配列番号：2で表されるアミノ酸配列を含有するタンパク質もしくはその部分ペプチドまたはその塩の遺伝子の発現を阻害する化合物である上記(3)記載の剤、

(5) 配列番号：2、配列番号：4、配列番号：6、配列番号：8、配列番号：10、配列番号：12、配列番号：14、配列番号：16、配列番号：18、配列番号：20、配列番号：22、配列番号：24、配列番号：26、配列番号：28、配列番号：30、配列番号：32、配列番号：34、配列番号：36、配列番号：38、配列番号：40、配列番号：42、配列番号：44、配列番号：46、配列番号：48、配列番号：50、配列番号：52、配列番号：54、配列番号：56、配列番号：58、配列番号：60または配列番号：62で表されるアミノ酸配列と同一もしくは実質的に同一のアミノ酸配列を含有するタンパク質またはその部分ペプチドをコードするポリヌクレオチドの塩基配列に相補的もしくは実質的に相補的な塩基配列またはその一部分を含有するアンチセンスポリヌクレオチド、

20 (5 a) 配列番号：2、配列番号：4または配列番号：30で表されるアミノ酸配列と同一もしくは実質的に同一のアミノ酸配列を含有するタンパク質またはその部分ペプチドをコードするポリヌクレオチドの塩基配列に相補的もしくは実質的に相補的な塩基配列またはその一部分を含有するアンチセンスポリヌクレオチド、

25 (6) 上記(5)記載のアンチセンスポリヌクレオチドを含有してなる医薬、

(6 a) 上記(5 a)記載のアンチセンスポリヌクレオチドを含有してなる医薬、

(7) 呼吸器疾患の予防・治療剤である上記(6)記載の医薬、

(7 a) 呼吸器疾患の予防・治療剤である上記(6 a)記載の医薬、

- (8) 配列番号：2、配列番号：4、配列番号：6、配列番号：8、配列番号：10、配列番号：12、配列番号：14、配列番号：16、配列番号：18、配列番号：20、配列番号：22、配列番号：24、配列番号：26、配列番号：28、配列番号：30、配列番号：32、配列番号：34、配列番号：36、
5 配列番号：38、配列番号：40、配列番号：42、配列番号：44、配列番号：46、配列番号：48、配列番号：50、配列番号：52、配列番号：54、配列番号：56、配列番号：58、配列番号：60または配列番号：62で表されるアミノ酸配列と同一もしくは実質的に同一のアミノ酸配列を含有するタンパク質またはその部分ペプチドまたはその塩に対する抗体、
- 10 (8a) 配列番号：2、配列番号：4または配列番号：30で表されるアミノ酸配列と同一もしくは実質的に同一のアミノ酸配列を含有するタンパク質またはその部分ペプチドまたはその塩に対する抗体、
- (9) 上記(8)記載の抗体を含有してなる医薬、
- (9a) 上記(8a)記載の抗体を含有してなる医薬、
- 15 (10) 呼吸器疾患の予防・治療剤である上記(9)記載の医薬、
- (10a) 呼吸器疾患の予防・治療剤である上記(9a)記載の医薬、
- (11) 上記(8)記載の抗体を含有してなる診断薬、
- (12) 呼吸器疾患の診断薬である上記(11)記載の診断薬、
- (13) 配列番号：2、配列番号：4、配列番号：6、配列番号：8、配列番号：10、配列番号：12、配列番号：14、配列番号：16、配列番号：18、
20 配列番号：20、配列番号：22、配列番号：24、配列番号：26、配列番号：28、配列番号：30、配列番号：32、配列番号：34、配列番号：36、配列番号：38、配列番号：40、配列番号：42、配列番号：44、配列番号：46、配列番号：48、配列番号：50、配列番号：52、配列番号：54、
25 配列番号：56、配列番号：58、配列番号：60または配列番号：62で表されるアミノ酸配列と同一もしくは実質的に同一のアミノ酸配列を含有するタンパク質またはその部分ペプチドをコードするポリヌクレオチドを含有してなる呼吸器疾患の診断薬、
- (14) コレステロール水酸化活性を阻害する作用を有する化合物またはその

塩を含有してなる呼吸器疾患の予防・治療剤、

- (15) 配列番号：2、配列番号：4、配列番号：6、配列番号：8、配列番号：10、配列番号：12、配列番号：14、配列番号：16、配列番号：18、配列番号：20、配列番号：22、配列番号：24、配列番号：26、配列番号：28、配列番号：30、配列番号：32、配列番号：34、配列番号：36、配列番号：38、配列番号：40、配列番号：42、配列番号：44、配列番号：46、配列番号：48、配列番号：50、配列番号：52、配列番号：54、配列番号：56、配列番号：58、配列番号：60または配列番号：62で表されるアミノ酸配列と同一もしくは実質的に同一のアミノ酸配列を含有するタンパク質もしくはその部分ペプチドまたはその塩を用いることを特徴とする呼吸器疾患の予防・治療剤のスクリーニング方法、

- (15a) 配列番号：2で表されるアミノ酸配列と同一もしくは実質的に同一のアミノ酸配列を含有するタンパク質もしくはその部分ペプチドまたはその塩を用いることを特徴とする呼吸器疾患の予防・治療剤のスクリーニング方法、
- 15 (15b) 配列番号：4で表されるアミノ酸配列と同一もしくは実質的に同一のアミノ酸配列を含有するタンパク質もしくはその部分ペプチドまたはその塩を用いることを特徴とする呼吸器疾患の予防・治療剤のスクリーニング方法、

- (15c) 配列番号：30で表されるアミノ酸配列と同一もしくは実質的に同一のアミノ酸配列を含有するタンパク質もしくはその部分ペプチドまたはその塩を用いることを特徴とする呼吸器疾患の予防・治療剤のスクリーニング方法、
- 20 (15d) 上記(15)～(15c)記載のスクリーニング方法を用いて得られる呼吸器疾患の予防・治療剤、

- (16) 配列番号：2で表されるアミノ酸配列を含有するタンパク質もしくはその部分ペプチドまたはその塩を用いる上記(15)記載のスクリーニング方法、
- 25 (17) 配列番号：2、配列番号：4、配列番号：6、配列番号：8、配列番号：10、配列番号：12、配列番号：14、配列番号：16、配列番号：18、配列番号：20、配列番号：22、配列番号：24、配列番号：26、配列番号：28、配列番号：30、配列番号：32、配列番号：34、配列番号：36、配列番号：38、配列番号：40、配列番号：42、配列番号：44、配列番号：46、配列番号：48、配列番号：50、配列番号：52、配列番号：54、配列番号：56、配列番号：58、配列番号：60または配列番号：62で表されるアミノ酸配列と同一もしくは実質的に同一のアミノ酸配列を含有するタンパク質もしくはその部分ペプチドまたはその塩を用いることを特徴とする呼吸器疾患の予防・治療剤のスクリーニング方法、

号：46、配列番号：48、配列番号：50、配列番号：52、配列番号：54、
配列番号：56、配列番号：58、配列番号：60または配列番号：62で表さ
れるアミノ酸配列と同一もしくは実質的に同一のアミノ酸配列を含有するタンパ
ク質もしくはその部分ペプチドまたはその塩を含有することを特徴とする呼吸器
5 疾患の予防・治療剤のスクリーニング用キット、

(17a) 配列番号：2で表されるアミノ酸配列と同一もしくは実質的に同一
のアミノ酸配列を含有するタンパク質もしくはその部分ペプチドまたはその塩を
含有することを特徴とする呼吸器疾患の予防・治療剤のスクリーニング用キット、

(17b) 配列番号：4で表されるアミノ酸配列と同一もしくは実質的に同一
10 のアミノ酸配列を含有するタンパク質もしくはその部分ペプチドまたはその塩を
含有することを特徴とする呼吸器疾患の予防・治療剤のスクリーニング用キット、

(17c) 配列番号：30で表されるアミノ酸配列と同一もしくは実質的に同
一のアミノ酸配列を含有するタンパク質もしくはその部分ペプチドまたはその塩
を含有することを特徴とする呼吸器疾患の予防・治療剤のスクリーニング用キッ
15 ト、

(17d) 上記(17)～(17c)記載のスクリーニング用キットを用いて
得られる呼吸器疾患の予防・治療剤、

(18) 配列番号：2で表されるアミノ酸配列を含有するタンパク質もしくは
その部分ペプチドまたはその塩を含有する上記(17)記載のスクリーニング用
20 キット、

(19) 配列番号：2、配列番号：4、配列番号：6、配列番号：8、配列番
号：10、配列番号：12、配列番号：14、配列番号：16、配列番号：18、
配列番号：20、配列番号：22、配列番号：24、配列番号：26、配列番
号：28、配列番号：30、配列番号：32、配列番号：34、配列番号：36、
25 配列番号：38、配列番号：40、配列番号：42、配列番号：44、配列番
号：46、配列番号：48、配列番号：50、配列番号：52、配列番号：54、
配列番号：56、配列番号：58、配列番号：60または配列番号：62で表さ
れるアミノ酸配列と同一もしくは実質的に同一のアミノ酸配列を含有するタンパ
ク質またはその部分ペプチドをコードするポリヌクレオチドを用いることを特徴

とする呼吸器疾患の予防・治療剤のスクリーニング方法、

- (19a) 配列番号：2で表されるアミノ酸配列と同一もしくは実質的に同一のアミノ酸配列を含有するタンパク質またはその部分ペプチドをコードするポリヌクレオチドを用いることを特徴とする呼吸器疾患の予防・治療剤のスクリーニング方法、

(19b) 配列番号：4で表されるアミノ酸配列と同一もしくは実質的に同一のアミノ酸配列を含有するタンパク質またはその部分ペプチドをコードするポリヌクレオチドを用いることを特徴とする呼吸器疾患の予防・治療剤のスクリーニング方法、

- 10 (19c) 配列番号：30で表されるアミノ酸配列と同一もしくは実質的に同一のアミノ酸配列を含有するタンパク質またはその部分ペプチドをコードするポリヌクレオチドを用いることを特徴とする呼吸器疾患の予防・治療剤のスクリーニング方法、

- (19d) 上記(19)～(19c)記載のスクリーニング方法を用いて得られる呼吸器疾患の予防・治療剤、

(20) 配列番号：2で表されるアミノ酸配列を含有するタンパク質またはその部分ペプチドをコードするポリヌクレオチドを用いる上記(19)記載のスクリーニング方法、

- (21) 配列番号：2、配列番号：4、配列番号：6、配列番号：8、配列番号：10、配列番号：12、配列番号：14、配列番号：16、配列番号：18、配列番号：20、配列番号：22、配列番号：24、配列番号：26、配列番号：28、配列番号：30、配列番号：32、配列番号：34、配列番号：36、配列番号：38、配列番号：40、配列番号：42、配列番号：44、配列番号：46、配列番号：48、配列番号：50、配列番号：52、配列番号：54、配列番号：56、配列番号：58、配列番号：60または配列番号：62で表されるアミノ酸配列と同一もしくは実質的に同一のアミノ酸配列を含有するタンパク質またはその部分ペプチドをコードするポリヌクレオチドを含有することを特徴とする呼吸器疾患の予防・治療剤のスクリーニング用キット、

(21a) 配列番号：2で表されるアミノ酸配列と同一もしくは実質的に同一

のアミノ酸配列を含有するタンパク質またはその部分ペプチドをコードするポリヌクレオチドを含有することを特徴とする呼吸器疾患の予防・治療剤のスクリーニング用キット、

5 (21b) 配列番号：4で表されるアミノ酸配列と同一もしくは実質的に同一のアミノ酸配列を含有することを特徴とする呼吸器疾患の予防・治療剤のスクリーニング用キット、

10 (21c) 配列番号：30で表されるアミノ酸配列と同一もしくは実質的に同一のアミノ酸配列を含有するタンパク質またはその部分ペプチドをコードするポリヌクレオチドを含有することを特徴とする呼吸器疾患の予防・治療剤のスクリーニング用キット、

(21d) 上記(21)～(21c)記載のスクリーニング方法を用いて得られる呼吸器疾患の予防・治療剤、

15 (22) 配列番号：2で表されるアミノ酸配列を含有するタンパク質またはその部分ペプチドをコードするポリヌクレオチドを含有する上記(21)記載のスクリーニング用キット、

20 (23) 哺乳動物に対し、配列番号：2、配列番号：4、配列番号：6、配列番号：8、配列番号：10、配列番号：12、配列番号：14、配列番号：16、配列番号：18、配列番号：20、配列番号：22、配列番号：24、配列番号：26、配列番号：28、配列番号：30、配列番号：32、配列番号：34、配列番号：36、配列番号：38、配列番号：40、配列番号：42、配列番号：44、配列番号：46、配列番号：48、配列番号：50、配列番号：52、配列番号：54、配列番号：56、配列番号：58、配列番号：60または配列番号：62で表されるアミノ酸配列と同一もしくは実質的に同一のアミノ酸配列を含有するタンパク質もしくはその部分ペプチドまたはその塩の活性を阻害する化合物またはその塩、または該タンパク質の遺伝子の発現を阻害する化合物またはその塩の有効量を投与することを特徴とする呼吸器疾患の予防・治療方法、

25

(24) 化合物が、配列番号：2で表されるアミノ酸配列を含有するタンパク質もしくはその部分ペプチドまたはその塩の活性を阻害する化合物または該タンパク質の遺伝子の発現を阻害する化合物である上記(23)記載の方法、

- (25) 配列番号：2、配列番号：4、配列番号：6、配列番号：8、配列番号：10、配列番号：12、配列番号：14、配列番号：16、配列番号：18、配列番号：20、配列番号：22、配列番号：24、配列番号：26、配列番号：28、配列番号：30、配列番号：32、配列番号：34、配列番号：36、配列番号：38、配列番号：40、配列番号：42、配列番号：44、配列番号：46、配列番号：48、配列番号：50、配列番号：52、配列番号：54、配列番号：56、配列番号：58、配列番号：60または配列番号：62で表されるアミノ酸配列と同一もしくは実質的に同一のアミノ酸配列を含有するタンパク質もしくはその部分ペプチドまたはその塩の活性を阻害する、または該タンパク質の遺伝子の発現を阻害することを特徴とする呼吸器疾患の予防・治療方法、
- (26) 配列番号：2で表されるアミノ酸配列を含有するタンパク質もしくはその部分ペプチドまたはその塩の活性を阻害する、または該タンパク質の遺伝子の発現を阻害する上記(25)記載の方法、
- (27) 呼吸器疾患の予防・治療剤を製造するための、配列番号：2、配列番号：4、配列番号：6、配列番号：8、配列番号：10、配列番号：12、配列番号：14、配列番号：16、配列番号：18、配列番号：20、配列番号：22、配列番号：24、配列番号：26、配列番号：28、配列番号：30、配列番号：32、配列番号：34、配列番号：36、配列番号：38、配列番号：40、配列番号：42、配列番号：44、配列番号：46、配列番号：48、配列番号：50、配列番号：52、配列番号：54、配列番号：56、配列番号：58、配列番号：60または配列番号：62で表されるアミノ酸配列と同一もしくは実質的に同一のアミノ酸配列を含有するタンパク質もしくはその部分ペプチドまたはその塩の活性を阻害する化合物またはその塩、または該タンパク質の遺伝子の発現を阻害する化合物またはその塩の使用、
- (28) 化合物が、配列番号：2で表されるアミノ酸配列を含有するタンパク質もしくはその部分ペプチドまたはその塩の活性を阻害する化合物または該タンパク質の遺伝子の発現を阻害する化合物である上記(27)記載の使用、
- (29) 配列番号：64または配列番号：66で表されるアミノ酸配列と同一もしくは実質的に同一のアミノ酸配列を含有するタンパク質もしくはその部分ペ

プチドまたはその塩の活性を促進する化合物またはその塩を含有してなる呼吸器疾患の予防・治療剤、

(30) 配列番号：64または配列番号：66で表されるアミノ酸配列と同一もしくは実質的に同一のアミノ酸配列を含有するタンパク質もしくはその部分ペプチドまたはその塩の遺伝子の発現を促進する化合物またはその塩を含有してなる呼吸器疾患の予防・治療剤、

(31) 配列番号：64または配列番号：66で表されるアミノ酸配列と同一もしくは実質的に同一のアミノ酸配列を含有するタンパク質またはその部分ペプチドまたはその塩に対する抗体、

10 (32) 上記(31)記載の抗体を含有してなる診断薬、

(33) 呼吸器疾患の診断薬である上記(34)記載の診断薬、

(34) 配列番号：64または配列番号：66で表されるアミノ酸配列と同一もしくは実質的に同一のアミノ酸配列を含有するタンパク質またはその部分ペプチドをコードするポリヌクレオチドを含有してなる呼吸器疾患の診断薬、

15 (35) 配列番号：64または配列番号：66で表されるアミノ酸配列と同一もしくは実質的に同一のアミノ酸配列を含有するタンパク質もしくはその部分ペプチドまたはその塩を用いることを特徴とする呼吸器疾患の予防・治療剤のスクリーニング方法、

20 (36) 配列番号：64または配列番号：66で表されるアミノ酸配列と同一もしくは実質的に同一のアミノ酸配列を含有するタンパク質もしくはその部分ペプチドまたはその塩を含有することを特徴とする呼吸器疾患の予防・治療剤のスクリーニング用キット、

25 (37) 配列番号：64または配列番号：66で表されるアミノ酸配列と同一もしくは実質的に同一のアミノ酸配列を含有するタンパク質またはその部分ペプチドをコードするポリヌクレオチドを用いることを特徴とする呼吸器疾患の予防・治療剤のスクリーニング方法、

(38) 配列番号：64または配列番号：66で表されるアミノ酸配列と同一もしくは実質的に同一のアミノ酸配列を含有するタンパク質またはその部分ペプチドをコードするポリヌクレオチドを含有することを特徴とする呼吸器疾患の予

防・治療剤のスクリーニング用キット、

(39) 哺乳動物に対し、配列番号：64または配列番号：66で表されるアミノ酸配列と同一もしくは実質的に同一のアミノ酸配列を含有するタンパク質もしくはその部分ペプチドまたはその塩の活性を促進する化合物またはその塩、または該タンパク質の遺伝子の発現を促進する化合物またはその塩の有効量を投与することを特徴とする呼吸器疾患の予防・治療方法、

(40) 配列番号：64または配列番号：66で表されるアミノ酸配列と同一もしくは実質的に同一のアミノ酸配列を含有するタンパク質もしくはその部分ペプチドまたはその塩の活性を促進する、または該タンパク質の遺伝子の発現を促進することを特徴とする呼吸器疾患の予防・治療方法、

(41) 呼吸器疾患の予防・治療剤を製造するための、配列番号：64または配列番号：66で表されるアミノ酸配列と同一もしくは実質的に同一のアミノ酸配列を含有するタンパク質もしくはその部分ペプチドまたはその塩の活性を促進する化合物またはその塩、または該タンパク質の遺伝子の発現を促進する化合物またはその塩の使用などに関する。

図面の簡単な説明

図1は、各群ごとのCH25H遺伝子発現量を表す図である。

図2は、CH25H遺伝子発現量と%一秒量(%FEV1)の相関を表す図である。図中、△はNN群を、□はNE群を、○はNS群を、▲はCE1群を、■はCE2A群を表す。縦軸はCH25H遺伝子発現量を、横軸は%一秒量(%FEV1)を示す。 r (相関係数) $=0.36$
 p (統計学的有意差) $=1.9$

図3は、CH25H遺伝子発現量と%CO肺拡散能力(%DLCO)の相関を表す図である。図中、△はNN群を、□はNE群を、○はNS群を、▲はCE1群を、■はCE2A群を表す。縦軸はCH25H遺伝子発現量を、横軸は%CO肺拡散能力(%DLCO)を示す。 r (相関係数) $=-0.81$ p (統計学的有意差) $=0.0002$

図4(A)は、タバコ煙曝露マウス肺でのCH25H遺伝子とCYP27A1遺伝子の発現量を表す図である。図中、縦軸は各遺伝子発現量を、横軸はタバコ煙曝露期間を示す。

図4 (B) は、タバコ煙曝露マウス気管支肺胞洗浄液細胞でのCH25H遺伝子とCYP27A1遺伝子の発現量を表す図である。図中、縦軸は各遺伝子発現量を、横軸はタバコ煙曝露期間を示す。

図5 (A) は、タバコ煙曝露マウス肺組織における25-ヒドロキシコレステロール (25-HC) 量の変動を示す図である。図中、縦軸は25-HC量を、横軸はタバコ煙曝露日数を示す。●は25-HCを、○はコントロールを表す。

図5 (B) は、タバコ煙曝露マウス肺組織におけるコレステロール量の変動を示す図である。図中、縦軸はコレステロール量を、横軸はタバコ煙曝露日数を示す。●は25-HCを、○はコントロールを表す。

図6 (A) は、タバコ煙曝露マウス気管支肺胞洗浄液細胞をLPSおよび25-HCで刺激した際のCXCL2遺伝子発現量を表す図である。図中、縦軸は各遺伝子発現量を、横軸はLPSおよび25-HCの添加量を示す。

図6 (B) は、タバコ煙曝露マウス気管支肺胞洗浄液細胞をLPSおよび25-HCで刺激した際のIL-1 β 遺伝子発現量を表す図である。図中、縦軸は各遺伝子発現量を、横軸はLPSおよび25-HCの添加量を示す。

図7 は、25-HC気管内投与後の気管支肺胞洗浄液中のサイトカイン量を表す図である。図中、縦軸はサイトカイン量を、横軸は気管内投与後の時間を示す。●は25-HCを、○はコントロールを表す。

図8 は、水酸化コレステロール類気管内投与後の気管支肺胞洗浄液中の好中球数を表す図である。図中、縦軸は好中球数を、横軸は気管内投与した水酸化コレステロール類を示す。

発明を実施するための最良の形態

配列番号：2、配列番号：4、配列番号：6、配列番号：8、配列番号：10、
配列番号：12、配列番号：14、配列番号：16、配列番号：18、配列番号：20、配列番号：22、配列番号：24、配列番号：26、配列番号：28、
配列番号：30、配列番号：32、配列番号：34、配列番号：36、配列番号：38、配列番号：40、配列番号：42、配列番号：44、配列番号：46、
配列番号：48、配列番号：50、配列番号：52、配列番号：54、配列番号

号：56、配列番号：58、配列番号：60、配列番号：62、配列番号：64
または配列番号：66で表されるアミノ酸配列と同一もしくは実質的に同一のア
ミノ酸配列を含有するタンパク質（以下、本発明のタンパク質または本発明で用
いられるタンパク質と称することもある）は、ヒトや温血動物（例、モルモット、
5 ラット、マウス、ニワトリ、ウサギ、ブタ、ヒツジ、ウシ、サルなど）の細胞
（例、肝細胞、脾細胞、神経細胞、グリア細胞、脾臓B細胞、骨髄細胞、メサン
ギウム細胞、ランゲルハンス細胞、表皮細胞、上皮細胞、杯細胞、内皮細胞、平
滑筋細胞、繊維芽細胞、繊維細胞、筋細胞、脂肪細胞、免疫細胞（例、マクロフ
10 フェージ、T細胞、B細胞、ナチュラルキラー細胞、肥満細胞、好中球、好塩基球、
好酸球、単球）、巨核球、滑膜細胞、軟骨細胞、骨細胞、骨芽細胞、破骨細胞、
乳腺細胞、肝細胞もしくは間質細胞、またはこれら細胞の前駆細胞、幹細胞もし
くはガン細胞など）もしくはそれらの細胞が存在するあらゆる組織、例えば、脳、
脳の各部位（例、嗅球、扁桃核、大脳基底核、海馬、視床、視床下部、大脳皮質、
延髄、小脳）、脊髄、下垂体、胃、脾臓、腎臓、肝臓、生殖腺、甲状腺、胆のう、
15 骨髄、副腎、皮膚、筋肉、肺、消化管（例、大腸、小腸）、血管、心臓、胸腺、
脾臓、顎下腺、末梢血、前立腺、睾丸、卵巣、胎盤、子宮、骨、関節、骨格筋な
どに由来するタンパク質であってもよく、合成タンパク質であってもよい。

配列番号：2、配列番号：4、配列番号：6、配列番号：8、配列番号：10、
配列番号：12、配列番号：14、配列番号：16、配列番号：18、配列番
20 号：20、配列番号：22、配列番号：24、配列番号：26、配列番号：28、
配列番号：30、配列番号：32、配列番号：34、配列番号：36、配列番
号：38、配列番号：40、配列番号：42、配列番号：44、配列番号：46、
配列番号：48、配列番号：50、配列番号：52、配列番号：54、配列番
号：56、配列番号：58、配列番号：60、配列番号：62、配列番号：64
25 または配列番号：66で表されるアミノ酸配列と実質的に同一のアミノ酸配列と
しては、配列番号：2、配列番号：4、配列番号：6、配列番号：8、配列番
号：10、配列番号：12、配列番号：14、配列番号：16、配列番号：18、
配列番号：20、配列番号：22、配列番号：24、配列番号：26、配列番
号：28、配列番号：30、配列番号：32、配列番号：34、配列番号：36、

配列番号：３８、配列番号：４０、配列番号：４２、配列番号：４４、配列番号：４６、配列番号：４８、配列番号：５０、配列番号：５２、配列番号：５４、配列番号：５６、配列番号：５８、配列番号：６０、配列番号：６２、配列番号：６４または配列番号：６６で表されるアミノ酸配列と約５０％以上、好ましくは約６０％以上、さらに好ましくは約７０％以上、より好ましくは約８０％以上、特に好ましくは約９０％以上、最も好ましくは約９５％以上の相同性を有するアミノ酸配列などが挙げられる。

アミノ酸配列の相同性は、相同性計算アルゴリズムNCBI BLAST (National Center for Biotechnology Information Basic Local Alignment Search Tool) を用い、以下の条件 (期待値=10 ; ギャップを許す ; マトリクス=BLOSUM62 ; フィルタリング=OFF) にて計算することができる。

配列番号：２、配列番号：４、配列番号：６、配列番号：８、配列番号：１０、
配列番号：１２、配列番号：１４、配列番号：１６、配列番号：１８、配列番
号：２０、配列番号：２２、配列番号：２４、配列番号：２６、配列番号：２８、
配列番号：３０、配列番号：３２、配列番号：３４、配列番号：３６、配列番
号：３８、配列番号：４０、配列番号：４２、配列番号：４４、配列番号：４６、
配列番号：４８、配列番号：５０、配列番号：５２、配列番号：５４、配列番
号：５６、配列番号：５８、配列番号：６０、配列番号：６２、配列番号：６４
または配列番号：６６で表されるアミノ酸配列と実質的に同一のアミノ酸配列を
含有するタンパク質としては、例えば、前記の配列番号：２、配列番号：４、配
列番号：６、配列番号：８、配列番号：１０、配列番号：１２、配列番号：１４、
配列番号：１６、配列番号：１８、配列番号：２０、配列番号：２２、配列番
号：２４、配列番号：２６、配列番号：２８、配列番号：３０、配列番号：３２、
配列番号：３４、配列番号：３６、配列番号：３８、配列番号：４０、配列番
号：４２、配列番号：４４、配列番号：４６、配列番号：４８、配列番号：５０、
配列番号：５２、配列番号：５４、配列番号：５６、配列番号：５８、配列番
号：６０、配列番号：６２、配列番号：６４または配列番号：６６で表されるア
ミノ酸配列と実質的に同一のアミノ酸配列を含有し、配列番号：２、配列番号：
４、配列番号：６、配列番号：８、配列番号：１０、配列番号：１２、配列番

号：14、配列番号：16、配列番号：18、配列番号：20、配列番号：22、配列番号：24、配列番号：26、配列番号：28、配列番号：30、配列番号：32、配列番号：34、配列番号：36、配列番号：38、配列番号：40、配列番号：42、配列番号：44、配列番号：46、配列番号：48、配列番号：50、配列番号：52、配列番号：54、配列番号：56、配列番号：58、配列番号：60、配列番号：62、配列番号：64または配列番号：66で表されるアミノ酸配列を含有するタンパク質と実質的に同質の活性を有するタンパク質などが好ましい。

例えば、配列番号：2で表されるアミノ酸配列を含有するタンパク質の場合の、
10 実質的に同質の活性としては、コレステロール水酸化活性などが挙げられる。

例えば、配列番号：4で表されるアミノ酸配列を含有するタンパク質の場合の、
実質的に同質の活性としては、マクロファージにおけるインターロイキン8を介する好中球浸潤活性などが挙げられる。

例えば、配列番号：30で表されるアミノ酸配列を含有するタンパク質の場合の、
15 実質的に同質の活性としては、タンパク質分解酵素活性などが挙げられる。

実質的に同質とは、それらの性質が性質的に（例、生理学的に、または薬理的に）同質であることを示す。したがって、上記コレステロール水酸化活性、好中球浸潤活性、タンパク質分解酵素活性などが同等（例、約0.01～100倍、好ましくは約0.1～10倍、より好ましくは0.5～2倍）であることが好ましいが、これらの活性の程度、タンパク質の分子量などの量的要素は異なってもよい。
20

コレステロール水酸化活性の測定は、自体公知の方法、例えば、J. Biol. Chem. 273巻、34316-34327頁、1998年に記載の方法またはそれに準じる方法に従って測定することができる。

25 具体的には、本発明のタンパク質（好ましくは配列番号：2で表されるアミノ酸配列と同一または実質的に同一のアミノ酸配列を含有するタンパク質）および標識されたコレステロール基質を反応させ、薄層クロマトグラフィーにより生成物と基質を分離後、生成物量（例、放射活性）を測定することにより、コレステロール水酸化活性を測定する。標識されたコレステロール基質としては、放射性

同位元素（例、 $[^{125}\text{I}]$ 、 $[^{131}\text{I}]$ 、 $[^3\text{H}]$ 、 $[^{14}\text{C}]$ など）で標識されたコレステロールなどが用いられる。放射活性の測定は、シンチレーションカウンターなどを使用する公知の方法に準じて行う

- 好中球浸潤活性の測定は、自体公知の方法、例えば、J. Immunol. 171巻、
5 2057-2065頁、2003年に記載の方法またはそれに準じる方法に従って測定することができる。

- 本発明のタンパク質（好ましくは配列番号：4で表されるアミノ酸配列と同一または実質的に同一のアミノ酸配列を含有するタンパク質）およびインターロイキン8をトランスウェル（コーニング社製）の下部チャンバーに細胞培養用培地
10 とともに入れ、上部チャンバーには好中球を添加し、内皮細胞層を通過し、上部チャンバーから下部チャンバーに浸潤する好中球数を測定することにより、好中球浸潤活性を測定する。

- タンパク質分解酵素活性の測定は、自体公知の方法、例えば、J. Biol. Chem. 272巻、4281-4286頁、1997年に記載の方法またはそれに準じる方法に従って測定
15 することができる。

- 本発明のタンパク質（好ましくは配列番号：30で表されるアミノ酸配列と同一または実質的に同一のアミノ酸配列を含有するタンパク質）および標識された基質ペプチドを反応させ、基質ペプチドの分解量（例、蛍光強度）を測定することにより、タンパク質分解活性を測定する。標識された基質ペプチドとしては、
20 例えば、蛍光物質（例、フルオレスカミン、フルオレッセンイソチオシアネートなど）で標識された基質ペプチド（例、Nma-Pro-Lys-Pro-Leu-Ala-Nva-Trp-Lys(Dnp)-NH₂、Nma:N-methyl anthranilic acidなど）などが用いられる。蛍光強度の測定は、公知の方法、例えば蛍光測定装置などを使用する方法に準じて行う。

- 25 また、本発明で用いられるタンパク質としては、例えば、(i) 配列番号：2、配列番号：4、配列番号：6、配列番号：8、配列番号：10、配列番号：12、配列番号：14、配列番号：16、配列番号：18、配列番号：20、配列番号：22、配列番号：24、配列番号：26、配列番号：28、配列番号：30、配列番号：32、配列番号：34、配列番号：36、配列番号：38、配列番号

- 号：40、配列番号：42、配列番号：44、配列番号：46、配列番号：48、配列番号：50、配列番号：52、配列番号：54、配列番号：56、配列番号：58、配列番号：60、配列番号：62、配列番号：64または配列番号：66で表されるアミノ酸配列中の1または2個以上（例えば1～100個程度、
- 5 好ましくは1～30個程度、好ましくは1～10個程度、さらに好ましくは数（1～5）個）のアミノ酸が欠失したアミノ酸配列、（ii）配列番号：2、配列番号：4、配列番号：6、配列番号：8、配列番号：10、配列番号：12、配列番号：14、配列番号：16、配列番号：18、配列番号：20、配列番号：22、配列番号：24、配列番号：26、配列番号：28、配列番号：30、配列番号：32、配列番号：34、配列番号：36、配列番号：38、配列番号：40、配列番号：42、配列番号：44、配列番号：46、配列番号：48、配列番号：50、配列番号：52、配列番号：54、配列番号：56、配列番号：58、配列番号：60、配列番号：62、配列番号：64または配列番号：66で表されるアミノ酸配列に1または2個以上（例えば1～100個程度、好ましくは1～30個程度、好ましくは1～10個程度、さらに好ましくは数（1～
- 15 5）個）のアミノ酸が付加したアミノ酸配列、（iii）配列番号：2、配列番号：4、配列番号：6、配列番号：8、配列番号：10、配列番号：12、配列番号：14、配列番号：16、配列番号：18、配列番号：20、配列番号：22、配列番号：24、配列番号：26、配列番号：28、配列番号：30、配列番号：32、配列番号：34、配列番号：36、配列番号：38、配列番号：40、配列番号：42、配列番号：44、配列番号：46、配列番号：48、配列番号：50、配列番号：52、配列番号：54、配列番号：56、配列番号：58、配列番号：60、配列番号：62、配列番号：64または配列番号：66で表されるアミノ酸配列に1または2個以上（例えば1～100個程度、好ましくは1～30個程度、好ましくは1～10個程度、さらに好ましくは数（1～5）
- 20 個）のアミノ酸が挿入されたアミノ酸配列、（iv）配列番号：2、配列番号：4、配列番号：6、配列番号：8、配列番号：10、配列番号：12、配列番号：14、配列番号：16、配列番号：18、配列番号：20、配列番号：22、配列番号：24、配列番号：26、配列番号：28、配列番号：30、配列番号：3

2、配列番号：34、配列番号：36、配列番号：38、配列番号：40、配列番号：42、配列番号：44、配列番号：46、配列番号：48、配列番号：50、配列番号：52、配列番号：54、配列番号：56、配列番号：58、配列番号：60、配列番号：62、配列番号：64または配列番号：66で表される

5 アミノ酸配列中の1または2個以上（例えば1～100個程度、好ましくは1～30個程度、好ましくは1～10個程度、さらに好ましくは数（1～5）個）のアミノ酸が他のアミノ酸で置換されたアミノ酸配列、または(v) それらを組み合わせたアミノ酸配列を含有するタンパク質などのいわゆるムテインも含まれる。

上記のようにアミノ酸配列が挿入、欠失または置換されている場合、その挿入、

10 欠失または置換の位置としては、とくに限定されない。

本明細書におけるタンパク質は、ペプチド標記の慣例に従って左端がN末端（アミノ末端）、右端がC末端（カルボキシル末端）である。本発明で用いられるタンパク質は、C末端がカルボキシル基（ $-\text{COOH}$ ）、カルボキシレート（ $-\text{COO}^-$ ）、アミド（ $-\text{CONH}_2$ ）またはエステル（ $-\text{COOR}$ ）の何れであつてもよい。

15 ここでエステルにおけるRとしては、例えば、メチル、エチル、n-プロピル、イソプロピル、n-ブチルなどの C_{1-6} アルキル基、例えば、シクロペンチル、シクロヘキシルなどの C_{3-8} シクロアルキル基、例えば、フェニル、 α -ナフチルなどの C_{6-12} アリール基、例えば、ベンジル、フェネチルなどのフェニル- C_{1-2} アルキル基もしくは α -ナフチルメチルなどの α -ナフチル- C_{1-2} アルキル基などの

20 C_{7-14} アラルキル基、ピバロイルオキシメチル基などが用いられる。

本発明で用いられるタンパク質がC末端以外にカルボキシル基（またはカルボキシレート）を有している場合、カルボキシル基がアミド化またはエステル化されているものも本発明で用いられるタンパク質に含まれる。この場合のエステルとしては、例えば上記したC末端のエステルなどが用いられる。

25 さらに、本発明で用いられるタンパク質には、N末端のアミノ酸残基（例、メチオニン残基）のアミノ基が保護基（例えば、ホルミル基、アセチル基などの C_{1-6} アルカノイルなどの C_{1-6} アシル基など）で保護されているもの、生体内で切断されて生成するN末端のグルタミン残基がピログルタミン酸化したもの、分子内のアミノ酸の側鎖上の置換基（例えば $-\text{OH}$ 、 $-\text{SH}$ 、アミノ基、イミダゾール基、イ

ンドール基、グアニジノ基など）が適当な保護基（例えば、ホルミル基、アセチル基などのC₁₋₆アルカノイル基などのC₁₋₆アシル基など）で保護されているもの、あるいは糖鎖が結合したいわゆる糖タンパク質などの複合タンパク質なども含まれる。

- 5 本発明で用いられるタンパク質の具体例としては、例えば、配列番号：2で表されるアミノ酸配列を含有するタンパク質、配列番号：4で表されるアミノ酸配列を含有するタンパク質、配列番号：6で表されるアミノ酸配列を含有するタンパク質、配列番号：8で表されるアミノ酸配列を含有するタンパク質、配列番号：10で表されるアミノ酸配列を含有するタンパク質、配列番号：12で表されるアミノ酸配列を含有するタンパク質、配列番号：14で表されるアミノ酸配列を含有するタンパク質、配列番号：16で表されるアミノ酸配列を含有するタンパク質、配列番号：18で表されるアミノ酸配列を含有するタンパク質、配列番号：20で表されるアミノ酸配列を含有するタンパク質、配列番号：22で表されるアミノ酸配列を含有するタンパク質、配列番号：24で表されるアミノ酸配列を含有するタンパク質、配列番号：26で表されるアミノ酸配列を含有するタンパク質、配列番号：28で表されるアミノ酸配列を含有するタンパク質、配列番号：30で表されるアミノ酸配列を含有するタンパク質、配列番号：32で表されるアミノ酸配列を含有するタンパク質、配列番号：34で表されるアミノ酸配列を含有するタンパク質、配列番号：36で表されるアミノ酸配列を含有するタンパク質、配列番号：38で表されるアミノ酸配列を含有するタンパク質、配列番号：40で表されるアミノ酸配列を含有するタンパク質、配列番号：42で表されるアミノ酸配列を含有するタンパク質、配列番号：44で表されるアミノ酸配列を含有するタンパク質、配列番号：46で表されるアミノ酸配列を含有するタンパク質、配列番号：48で表されるアミノ酸配列を含有するタンパク質、配列番号：50で表されるアミノ酸配列を含有するタンパク質、配列番号：52で表されるアミノ酸配列を含有するタンパク質、配列番号：54で表されるアミノ酸配列を含有するタンパク質、配列番号：56で表されるアミノ酸配列を含有するタンパク質、配列番号：58で表されるアミノ酸配列を含有するタンパク質、配列番号：60で表されるアミノ酸配列を含有するタンパク質、配列番号：62

で表されるアミノ酸配列を含有するタンパク質、配列番号：64で表されるアミノ酸配列を含有するタンパク質または配列番号：66で表されるアミノ酸配列を含有するタンパク質などがあげられる。

5 本発明で用いられるタンパク質の部分ペプチドとしては、前記した本発明で用いられるタンパク質の部分ペプチドであって、好ましくは、前記した本発明で用いられるタンパク質と同様の性質を有するものであればいずれのものでもよい。

具体的には、配列番号：2で表されるアミノ酸配列において第1～272番目のアミノ酸配列を有するペプチド、配列番号：4で表されるアミノ酸配列において第1～308番目のアミノ酸配列を有するペプチドなどがあげられる。例えば、
10 本発明で用いられるタンパク質の構成アミノ酸配列のうち少なくとも20個以上、好ましくは50個以上、さらに好ましくは70個以上、より好ましくは100個以上、最も好ましくは200個以上のアミノ酸配列を有するペプチドなどが用いられる。

また、本発明で用いられる部分ペプチドは、そのアミノ酸配列中の1または2
15 個以上（好ましくは、1～10個程度、さらに好ましくは数（1～5）個）のアミノ酸が欠失し、または、そのアミノ酸配列に1または2個以上（好ましくは、1～20個程度、より好ましくは1～10個程度、さらに好ましくは数（1～5）個）のアミノ酸が付加し、または、そのアミノ酸配列に1または2個以上
20 （好ましくは、1～20個程度、より好ましくは1～10個程度、さらに好ましくは数（1～5）個）のアミノ酸が挿入され、または、そのアミノ酸配列中の1または2個以上（好ましくは、1～10個程度、より好ましくは数個、さらに好ましくは1～5個程度）のアミノ酸が他のアミノ酸で置換されていてもよい。

また、本発明で用いられる部分ペプチドはC末端がカルボキシル基（-COOH）、カルボキシレート（-COO⁻）、アミド（-CONH₂）またはエステル（-COOR）の何れ
25 であってもよい。

さらに、本発明で用いられる部分ペプチドには、前記した本発明で用いられるタンパク質と同様に、C末端以外にカルボキシル基（またはカルボキシレート）を有しているもの、N末端のアミノ酸残基（例、メチオニン残基）のアミノ基が保護基で保護されているもの、N端側が生体内で切断され生成したグルタミン残

基がピログルタミン酸化したもの、分子内のアミノ酸の側鎖上の置換基が適当な保護基で保護されているもの、あるいは糖鎖が結合したいわゆる糖ペプチドなどの複合ペプチドなども含まれる。

5 本発明で用いられる部分ペプチドは抗体作成のための抗原としても用いることができる。

本発明で用いられるタンパク質または部分ペプチドの塩としては、生理学的に許容される酸（例、無機酸、有機酸）や塩基（例、アルカリ金属塩）などとの塩が用いられ、とりわけ生理学的に許容される酸付加塩が好ましい。この様な塩としては、例えば、無機酸（例えば、塩酸、リン酸、臭化水素酸、硫酸）との塩、
10 あるいは有機酸（例えば、酢酸、ギ酸、プロピオン酸、フマル酸、マレイン酸、コハク酸、酒石酸、クエン酸、リンゴ酸、蔞酸、安息香酸、メタンスルホン酸、ベンゼンスルホン酸）との塩などが用いられる。

本発明で用いられるタンパク質もしくはその部分ペプチドまたはその塩は、前述したヒトや温血動物の細胞または組織から自体公知のタンパク質の精製方法によって製造することもできるし、タンパク質をコードするDNAを含有する形質転換体を培養することによっても製造することができる。また、後述のペプチド合成法に準じて製造することもできる。
15

ヒトや哺乳動物の組織または細胞から製造する場合、ヒトや哺乳動物の組織または細胞をホモジナイズした後、酸などで抽出を行ない、該抽出液を逆相クロマトグラフィー、イオン交換クロマトグラフィーなどのクロマトグラフィーを組み
20 合わせるにより精製単離することができる。

本発明で用いられるタンパク質もしくは部分ペプチドまたはその塩、またはそのアミド体の合成には、通常市販のタンパク質合成用樹脂を用いることができる。そのような樹脂としては、例えば、クロロメチル樹脂、ヒドロキシメチル樹脂、
25 ベンズヒドリルアミン樹脂、アミノメチル樹脂、4-ベンジルオキシベンジルアルコール樹脂、4-メチルベンズヒドリルアミン樹脂、PAM樹脂、4-ヒドロキシメチルメチルフェニルアセトアミドメチル樹脂、ポリアクリルアミド樹脂、4-(2', 4'-ジメトキシフェニル-ヒドロキシメチル)フェノキシ樹脂、4-(2', 4'-ジメトキシフェニル-Fmocアミノエチル)フェノキシ樹脂な

5 どを挙げることができる。このような樹脂を用い、 α -アミノ基と側鎖官能基を
適当に保護したアミノ酸を、目的とするタンパク質の配列通りに、自体公知の各
種縮合方法に従い、樹脂上で縮合させる。反応の最後に樹脂からタンパク質また
は部分ペプチドを切り出すと同時に各種保護基を除去し、さらに高希釈溶液中で
分子内ジスルフィド結合形成反応を実施し、目的のタンパク質もしくは部分ペプ
チドまたはそれらのアミド体を取得する。

10 上記した保護アミノ酸の縮合に関しては、タンパク質合成に使用できる各種活
性化試薬を用いることができるが、特に、カルボジイミド類がよい。カルボジイ
ミド類としては、DCC、N, N'-ジイソプロピルカルボジイミド、N-エチ
ル-N'-（3-ジメチルアミノプロリル）カルボジイミドなどが用いられる。
これらによる活性化にはラセミ化抑制添加剤（例えば、HOBt, HOObt）
とともに保護アミノ酸を直接樹脂に添加するかまたは、対称酸無水物またはHO
BtエステルあるいはHOObtエステルとしてあらかじめ保護アミノ酸の活性
化を行なった後に樹脂に添加することができる。

15 保護アミノ酸の活性化や樹脂との縮合に用いられる溶媒としては、タンパク質
縮合反応に使用しうることが知られている溶媒から適宜選択されうる。例えば、
N, N-ジメチルホルムアミド、N, N-ジメチルアセトアミド、N-メチルピ
ロリドンなどの酸アミド類、塩化メチレン、クロロホルムなどのハロゲン化炭化
水素類、トリフルオロエタノールなどのアルコール類、ジメチルスルホキシドな
20 どのスルホキシド類、ピリジン、ジオキサン、テトラヒドロフランなどのエーテ
ル類、アセトニトリル、プロピオニトリルなどのニトリル類、酢酸メチル、酢酸
エチルなどのエステル類あるいはこれらの適宜の混合物などが用いられる。反応
温度はタンパク質結合形成反応に使用され得ることが知られている範囲から適宜
選択され、通常約-20℃～50℃の範囲から適宜選択される。活性化されたア
25 ミノ酸誘導体は通常1.5～4倍過剰で用いられる。ニンヒドリン反応を用いた
テストの結果、縮合が不十分な場合には保護基の脱離を行なうことなく縮合反応
を繰り返すことにより十分な縮合を行なうことができる。反応を繰り返しても十
分な縮合が得られないときには、無水酢酸またはアセチルイミダゾールを用いて
未反応アミノ酸をアセチル化することによって、後の反応に影響を与えないよう

にすることができる。

原料のアミノ基の保護基としては、例えば、Z、Boc、t-ペンチルオキシカルボニル、イソボルニルオキシカルボニル、4-メトキシベンジルオキシカルボニル、Cl-Z、Br-Z、アダマンチルオキシカルボニル、トリフルオロアセチル、フタロイル、ホルミル、2-ニトロフェニルスルフェニル、ジフェニルホスフィノチオイル、Fmocなどが用いられる。

カルボキシル基は、例えば、アルキルエステル化（例えば、メチル、エチル、プロピル、ブチル、t-ブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチル、シクロオクチル、2-アダマンチルなどの直鎖状、分枝状もしくは環状アルキルエステル化）、アラルキルエステル化（例えば、ベンジルエステル、4-ニトロベンジルエステル、4-メトキシベンジルエステル、4-クロロベンジルエステル、ベンズヒドリルエステル化）、フェナシルエステル化、ベンジルオキシカルボニルヒドラジド化、t-ブトキシカルボニルヒドラジド化、トリチルヒドラジド化などによって保護することができる。

セリンの水酸基は、例えば、エステル化またはエーテル化によって保護することができる。このエステル化に適する基としては、例えば、アセチル基などの低級（C₁₋₆）アルカノイル基、ベンゾイル基などのアロイル基、ベンジルオキシカルボニル基、エトキシカルボニル基などの炭酸から誘導される基などが用いられる。また、エーテル化に適する基としては、例えば、ベンジル基、テトラヒドロピラニル基、t-ブチル基などである。

チロシンのフェノール性水酸基の保護基としては、例えば、Bzl、Cl₂-Bzl、2-ニトロベンジル、Br-Z、t-ブチルなどが用いられる。

ヒスチジンのイミダゾールの保護基としては、例えば、Tos、4-メトキシ-2, 3, 6-トリメチルベンゼンスルホニル、DNP、ベンジルオキシメチル、Bum、Boc、Trt、Fmocなどが用いられる。

原料のカルボキシル基の活性化されたものとしては、例えば、対応する酸無水物、アジド、活性エステル〔アルコール（例えば、ペンタクロロフェノール、2, 4, 5-トリクロロフェノール、2, 4-ジニトロフェノール、シアノメチルアルコール、パラニトロフェノール、HONB、N-ヒドロキシスクシミド、N-

ヒドロキシフタルイミド、HOBt) とのエステル] などが用いられる。原料のアミノ基の活性化されたものとしては、例えば、対応するリン酸アミドが用いられる。

5 保護基の除去（脱離）方法としては、例えば、Pd-黒あるいはPd-炭素などの触媒の存在下での水素気流中での接触還元や、また、無水フッ化水素、メタンスルホン酸、トリフルオロメタンスルホン酸、トリフルオロ酢酸あるいはこれらの混合液などによる酸処理や、ジイソプロピルエチルアミン、トリエチルアミン、ピペリジン、ピペラジンなどによる塩基処理、また液体アンモニア中ナトリウムによる還元なども用いられる。上記酸処理による脱離反応は、一般に約-20℃~40℃の温度で行なわれるが、酸処理においては、例えば、アニソール、
10 フェノール、チオアニソール、メタクレゾール、パラクレゾール、ジメチルスルフィド、1, 4-ブタンジチオール、1, 2-エタンジチオールなどのようなカチオン捕捉剤の添加が有効である。また、ヒスチジンのイミダゾール保護基として用いられる2, 4-ジニトロフェニル基はチオフェノール処理により除去され、
15 トリプトファンのインドール保護基として用いられるホルミル基は上記の1, 2-エタンジチオール、1, 4-ブタンジチオールなどの存在下の酸処理による脱保護以外に、希水酸化ナトリウム溶液、希アンモニアなどによるアルカリ処理によっても除去される。

原料の反応に関与すべきでない官能基の保護ならびに保護基、およびその保護
20 基の脱離、反応に関与する官能基の活性化などは公知の基または公知の手段から適宜選択しうる。

タンパク質または部分ペプチドのアミド体を得る別の方法としては、例えば、まず、カルボキシ末端アミノ酸の α -カルボキシル基をアミド化して保護した後、アミノ基側にペプチド（タンパク質）鎖を所望の鎖長まで延ばした後、該ペプチ
25 ド鎖のN末端の α -アミノ基の保護基のみを除いたタンパク質または部分ペプチドとC末端のカルボキシル基の保護基のみを除去したタンパク質または部分ペプチドとを製造し、これらのタンパク質またはペプチドを上記したような混合溶媒中で縮合させる。縮合反応の詳細については上記と同様である。縮合により得られた保護タンパク質またはペプチドを精製した後、上記方法によりすべての保護

基を除去し、所望の粗タンパク質またはペプチドを得ることができる。この粗タンパク質またはペプチドは既知の各種精製手段を駆使して精製し、主要画分を凍結乾燥することで所望のタンパク質またはペプチドのアミド体を得ることができる。

- 5 タンパク質またはペプチドのエステル体を得るには、例えば、カルボキシ末端アミノ酸の α -カルボキシル基を所望のアルコール類と縮合しアミノ酸エステルとした後、タンパク質またはペプチドのアミド体と同様にして、所望のタンパク質またはペプチドのエステル体を得ることができる。

- 10 本発明で用いられる部分ペプチドまたはそれらの塩は、自体公知のペプチドの合成法に従って、あるいは本発明で用いられるタンパク質を適当なペプチダーゼで切断することによって製造することができる。ペプチドの合成法としては、例えば、固相合成法、液相合成法のいずれによっても良い。すなわち、本発明で用いられる部分ペプチドを構成し得る部分ペプチドもしくはアミノ酸と残余部分とを縮合させ、生成物が保護基を有する場合は保護基を脱離することにより目的の
- 15 ペプチドを製造することができる。公知の縮合方法や保護基の脱離としては、例えば、以下の (i) ~ (v) に記載された方法が挙げられる。

(i) M. Bodanszky および M. A. Ondetti、ペプチド・シンセシス (Peptide Synthesis), Interscience Publishers, New York (1966年)

- (ii) SchroederおよびLuebke、ザ・ペプチド(The Peptide), Academic Press,
20 New York (1965年)

(iii) 泉屋信夫他、ペプチド合成の基礎と実験、丸善(株) (1975年)

(iv) 矢島治明 および榊原俊平、生化学実験講座 1、タンパク質の化学IV、
205、(1977年)

(v) 矢島治明監修、続医薬品の開発、第14巻、ペプチド合成、広川書店

- 25 また、反応後は通常の前記精製法、例えば、溶媒抽出・蒸留・カラムクロマトグラフィー・液体クロマトグラフィー・再結晶などを組み合わせて本発明で用いられる部分ペプチドを精製単離することができる。上記方法で得られる部分ペプチドが遊離体である場合は、公知の方法あるいはそれに準じる方法によって適当な塩に変換することができるし、逆に塩で得られた場合は、公知の方法あるいはそれ

に準じる方法によって遊離体または他の塩に変換することができる。

本発明で用いられるタンパク質をコードするポリヌクレオチドとしては、前述した本発明で用いられるタンパク質をコードする塩基配列を含有するものであればいかなるものであってもよい。好ましくはDNAである。DNAとしては、ゲ

- 5 ノムDNA、ゲノムDNAライブラリー、前記した細胞・組織由来のcDNA、前記した細胞・組織由来のcDNAライブラリー、合成DNAのいずれでもよい。

ライブラリーに使用するベクターは、バクテリオファージ、プラスミド、コスミド、ファージミドなどいずれであってもよい。また、前記した細胞・組織より total RNA または mRNA 画分を調製したものをを用いて直接 Reverse

- 10 Transcriptase Polymerase Chain Reaction (以下、RT-PCR法と略称する) によって増幅することもできる。

本発明で用いられるタンパク質をコードするDNAとしては、例えば、配列番号：1、配列番号：3、配列番号：5、配列番号：7、配列番号：9、配列番号：11、配列番号：13、配列番号：15、配列番号：17、配列番号：19、
15 配列番号：21、配列番号：23、配列番号：25、配列番号：27、配列番号：29、配列番号：31、配列番号：33、配列番号：35、配列番号：37、配列番号：39、配列番号：41、配列番号：43、配列番号：45、配列番号：47、配列番号：49、配列番号：51、配列番号：53、配列番号：55、配列番号：57、配列番号：59、配列番号：61、配列番号：63または配列
20 番号：65で表される塩基配列を含有するDNA、または、配列番号：1、配列番号：3、配列番号：5、配列番号：7、配列番号：9、配列番号：11、配列番号：13、配列番号：15、配列番号：17、配列番号：19、配列番号：21、配列番号：23、配列番号：25、配列番号：27、配列番号：29、配列番号：31、配列番号：33、配列番号：35、配列番号：37、配列番号：39、配列番号：41、配列番号：43、配列番号：45、配列番号：47、配列
25 番号：49、配列番号：51、配列番号：53、配列番号：55、配列番号：57、配列番号：59、配列番号：61、配列番号：63または配列番号：65で表される塩基配列とハイストリンジェントな条件下でハイブリダイズする塩基配列を含有し、前記した配列番号：2、配列番号：4、配列番号：6、配列番号：

- 8、配列番号：10、配列番号：12、配列番号：14、配列番号：16、配列番号：18、配列番号：20、配列番号：22、配列番号：24、配列番号：26、配列番号：28、配列番号：30、配列番号：32、配列番号：34、配列番号：36、配列番号：38、配列番号：40、配列番号：42、配列番号：44、配列番号：46、配列番号：48、配列番号：50、配列番号：52、配列番号：54、配列番号：56、配列番号：58、配列番号：60、配列番号：62、配列番号：64または配列番号：66で表されるアミノ酸配列を含有するタンパク質と実質的に同質の性質を有するタンパク質をコードするDNAであれば何れのものでもよい。
- 10 配列番号：1、配列番号：3、配列番号：5、配列番号：7、配列番号：9、配列番号：11、配列番号：13、配列番号：15、配列番号：17、配列番号：19、配列番号：21、配列番号：23、配列番号：25、配列番号：27、配列番号：29、配列番号：31、配列番号：33、配列番号：35、配列番号：37、配列番号：39、配列番号：41、配列番号：43、配列番号：45、
- 15 配列番号：47、配列番号：49、配列番号：51、配列番号：53、配列番号：55、配列番号：57、配列番号：59、配列番号：61、配列番号：63または配列番号：65で表される塩基配列とハイストリンジェントな条件下でハイブリダイズできるDNAとしては、例えば、配列番号：1、配列番号：3、配列番号：5、配列番号：7、配列番号：9、配列番号：11、配列番号：13、
- 20 配列番号：15、配列番号：17、配列番号：19、配列番号：21、配列番号：23、配列番号：25、配列番号：27、配列番号：29、配列番号：31、配列番号：33、配列番号：35、配列番号：37、配列番号：39、配列番号：41、配列番号：43、配列番号：45、配列番号：47、配列番号：49、配列番号：51、配列番号：53、配列番号：55、配列番号：57、配列番号：59、配列番号：61、配列番号：63または配列番号：65で表される塩基配列と約50%以上、好ましくは約60%以上、さらに好ましくは約70%以上、より好ましくは約80%以上、特に好ましくは約90%以上、最も好ましくは約95%以上の相同性を有する塩基配列を含有するDNAなどが用いられる。

塩基配列の相同性は、相同性計算アルゴリズムNCBI BLAST (National Center

for Biotechnology Information Basic Local Alignment Search Tool) を用い、以下の条件 (期待値=10 ; ギャップを許す ; フィルタリング=ON ; マッチスコア=1 ; ミスマッチスコア=-3) にて計算することができる。

ハイブリダイゼーションは、自体公知の方法あるいはそれに準じる方法、例えば、Molecular Cloning 2nd (J. Sambrook et al., Cold Spring Harbor Lab. Press, 1989) に記載の方法などに従って行なうことができる。また、市販のライブラリーを使用する場合、添付の使用説明書に記載の方法に従って行なうことができる。より好ましくは、ハイストリンジェントな条件に従って行なうことができる。

- 10 ハイストリンジェントな条件とは、例えば、ナトリウム濃度が約 19 ~ 40 mM、好ましくは約 19 ~ 20 mM で、温度が約 50 ~ 70 °C、好ましくは約 60 ~ 65 °C の条件を示す。特に、ナトリウム濃度が約 19 mM で温度が約 65 °C の場合が最も好ましい。

- 15 より具体的には、配列番号 : 2 で表されるアミノ酸配列を含有するタンパク質をコードする DNA としては配列番号 : 1 で表される塩基配列を含有する DNA などが、配列番号 : 4 で表されるアミノ酸配列を含有するタンパク質をコードする DNA としては配列番号 : 3 で表される塩基配列を含有する DNA などが、配列番号 : 6 で表されるアミノ酸配列を含有するタンパク質をコードする DNA としては配列番号 : 5 で表される塩基配列を含有する DNA などが、配列番号 : 8
- 20 で表されるアミノ酸配列を含有するタンパク質をコードする DNA としては配列番号 : 7 で表される塩基配列を含有する DNA などが、配列番号 : 10 で表されるアミノ酸配列を含有するタンパク質をコードする DNA としては配列番号 : 9 で表される塩基配列を含有する DNA などが、配列番号 : 12 で表されるアミノ酸配列を含有するタンパク質をコードする DNA としては配列番号 : 11 で表さ
- 25 れる塩基配列を含有する DNA などが、配列番号 : 14 で表されるアミノ酸配列を含有するタンパク質をコードする DNA としては配列番号 : 13 で表される塩基配列を含有する DNA などが、配列番号 : 16 で表されるアミノ酸配列を含有するタンパク質をコードする DNA としては配列番号 : 15 で表される塩基配列を含有する DNA などが、配列番号 : 18 で表されるアミノ酸配列を含有するタ

[illegible]

- するDNAとしては配列番号：47で表される塩基配列を含有するDNAなどが、配列番号：50で表されるアミノ酸配列を含有するタンパク質をコードするDNAとしては配列番号：49で表される塩基配列を含有するDNAなどが、配列番号：52で表されるアミノ酸配列を含有するタンパク質をコードするDNAとしては配列番号：51で表される塩基配列を含有するDNAなどが、配列番号：54で表されるアミノ酸配列を含有するタンパク質をコードするDNAとしては配列番号：53で表される塩基配列を含有するDNAなどが、配列番号：56で表されるアミノ酸配列を含有するタンパク質をコードするDNAとしては配列番号：55で表される塩基配列を含有するDNAなどが、配列番号：58で表されるアミノ酸配列を含有するタンパク質をコードするDNAとしては配列番号：57で表される塩基配列を含有するDNAなどが、配列番号：60で表されるアミノ酸配列を含有するタンパク質をコードするDNAとしては配列番号：59で表される塩基配列を含有するDNAなどが、配列番号：62で表されるアミノ酸配列を含有するタンパク質をコードするDNAとしては配列番号：61で表される塩基配列を含有するDNAなどが、配列番号：64で表されるアミノ酸配列を含有するタンパク質をコードするDNAとしては配列番号：63で表される塩基配列を含有するDNAなどが、配列番号：66で表されるアミノ酸配列を含有するタンパク質をコードするDNAとしては配列番号：65で表される塩基配列を含有するDNAなどがそれぞれ用いられる。
- 20 本発明で用いられる部分ペプチドをコードするポリヌクレオチド（例、DNA）としては、前述した本発明で用いられる部分ペプチドをコードする塩基配列を含有するものであればいかなるものであってもよい。また、ゲノムDNA、ゲノムDNAライブラリー、前記した細胞・組織由来のcDNA、前記した細胞・組織由来のcDNAライブラリー、合成DNAのいずれでもよい。
- 25 本発明で用いられる部分ペプチドをコードするDNAとしては、例えば、
(i) 配列番号：1、配列番号：3、配列番号：5、配列番号：7、配列番号：9、配列番号：11、配列番号：13、配列番号：15、配列番号：17、配列番号：19、配列番号：21、配列番号：23、配列番号：25、配列番号：27、配列番号：29、配列番号：31、配列番号：33、配列番号：35、配列

番号：37、配列番号：39、配列番号：41、配列番号：43、配列番号：45、配列番号：47、配列番号：49、配列番号：51、配列番号：53、配列番号：55、配列番号：57、配列番号：59、配列番号：61、配列番号：63または配列番号：65で表される塩基配列を含有するDNAの一部を含有するDNA、または、(ii) 配列番号：1、配列番号：3、配列番号：5、配列番号：7、配列番号：9、配列番号：11、配列番号：13、配列番号：15、配列番号：17、配列番号：19、配列番号：21、配列番号：23、配列番号：25、配列番号：27、配列番号：29、配列番号：31、配列番号：33、配列番号：35、配列番号：37、配列番号：39、配列番号：41、配列番号：43、配列番号：45、配列番号：47、配列番号：49、配列番号：51、配列番号：53、配列番号：55、配列番号：57、配列番号：59、配列番号：61、配列番号：63または配列番号：65で表される塩基配列とハイストリンジェントな条件下でハイブリダイズする塩基配列を含有し、本発明のタンパク質と実質的に同質の活性を有するタンパク質をコードするDNAの一部を含有するDNAなどが用いられる。

配列番号：1、配列番号：3、配列番号：5、配列番号：7、配列番号：9、配列番号：11、配列番号：13、配列番号：15、配列番号：17、配列番号：19、配列番号：21、配列番号：23、配列番号：25、配列番号：27、配列番号：29、配列番号：31、配列番号：33、配列番号：35、配列番号：37、配列番号：39、配列番号：41、配列番号：43、配列番号：45、配列番号：47、配列番号：49、配列番号：51、配列番号：53、配列番号：55、配列番号：57、配列番号：59、配列番号：61、配列番号：63または配列番号：65で表される塩基配列とハイブリダイズできるDNAは、前記と同意義を示す。

ハイブリダイゼーションの方法およびハイストリンジェントな条件は前記と同様のものが用いられる。

本発明で用いられるタンパク質、部分ペプチド（以下、これらをコードするDNAのクローニングおよび発現の説明においては、これらを単に本発明のタンパク質と略記する場合がある）を完全にコードするDNAのクローニングの手段と

しては、本発明のタンパク質をコードする塩基配列の一部分を含有する合成DNAプライマーを用いてPCR法によって増幅するか、または適当なベクターに組み込んだDNAを本発明のタンパク質の一部あるいは全領域をコードするDNA断片もしくは合成DNAを用いて標識したもののハイブリダイゼーションによって選別することができる。ハイブリダイゼーションの方法は、例えば、モレキュラー・クローニング (Molecular Cloning) 2nd (J. Sambrook et al., Cold Spring Harbor Lab. Press, 1989) に記載の方法などに従って行なうことができる。また、市販のライブラリーを使用する場合、添付の使用説明書に記載の方法に従って行なうことができる。

- 10 DNAの塩基配列の変換は、PCR、公知のキット、例えば、MutanTM-super Express Km (宝酒造 (株))、MutanTM-K (宝酒造 (株)) 等を用いて、ODA-LA PCR法、Gapped duplex法、Kunkel法等の自体公知の方法あるいはそれらに準じる方法に従って行なうことができる。

- 15 クローン化されたタンパク質をコードするDNAは目的によりそのまま、または所望により制限酵素で消化したり、リンカーを付加したりして使用することができる。該DNAはその5'末端側に翻訳開始コドンとしてのATGを有し、また3'末端側には翻訳終止コドンとしてのTAA、TGAまたはTAGを有していてもよい。これらの翻訳開始コドンや翻訳終止コドンは、適当な合成DNAアダプターを用いて付加することもできる。

- 20 本発明のタンパク質の発現ベクターは、例えば、(イ) 本発明のタンパク質をコードするDNAから目的とするDNA断片を切り出し、(ロ) 該DNA断片を適当な発現ベクター中のプロモーターの下流に連結することにより製造することができる。

- 25 ベクターとしては、大腸菌由来のプラスミド (例、pBR322, pBR325, pUC12, pUC13)、枯草菌由来のプラスミド (例、pUB110, pTP5, pC194)、酵母由来プラスミド (例、pSH19, pSH15)、λファージなどのバクテリオファージ、レトロウィルス、ワクシニアウィルス、バキュロウィルスなどの動物ウィルスなどの他、pA1-11、pXT1、pRc/CMV、pRc/RSV、pcDNA1/Neoなどが用いられる。

本発明で用いられるプロモーターとしては、遺伝子の発現に用いる宿主に対応して適切なプロモーターであればいかなるものでもよい。例えば、動物細胞を宿主として用いる場合は、SR α プロモーター、SV40プロモーター、LTRプロモーター、CMVプロモーター、HSV-TKプロモーターなどが挙げられる。

- 5 これらのうち、CMV（サイトメガロウィルス）プロモーター、SR α プロモーターなどを用いるのが好ましい。宿主がエシェリヒア属菌である場合は、trpプロモーター、lacプロモーター、recAプロモーター、 λ P_Lプロモーター、lppプロモーター、T7プロモーターなどが、宿主がバチルス属菌である場合は、SPO1プロモーター、SPO2プロモーター、penPプロモーター
- 10 など、宿主が酵母である場合は、PHO5プロモーター、PGKプロモーター、GAPプロモーター、ADHプロモーターなどが好ましい。宿主が昆虫細胞である場合は、ポリヘドリンプロモーター、P10プロモーターなどが好ましい。

- 発現ベクターには、以上の他に、所望によりエンハンサー、スプライシングシグナル、ポリA付加シグナル、選択マーカー、SV40複製オリジン（以下、SV40oriと略称する場合がある）などを含有しているものを用いることができる。選択マーカーとしては、例えば、ジヒドロ葉酸還元酵素（以下、dhfrと略称する場合がある）遺伝子〔メソトレキセート（MTX）耐性〕、アンピシリン耐性遺伝子（以下、Amp^rと略称する場合がある）、ネオマイシン耐性遺伝子（以下、Neo^rと略称する場合がある、G418耐性）等が挙げられる。
- 20 特に、dhfr遺伝子欠損チャイニーズハムスター細胞を用いてdhfr遺伝子を選択マーカーとして使用する場合、目的遺伝子をチミジンを含まない培地によっても選択できる。

- また、必要に応じて、宿主に合ったシグナル配列を、本発明のタンパク質のN端末側に付加する。宿主がエシェリヒア属菌である場合は、PhoA・シグナル配
- 25 列、OmpA・シグナル配列などが、宿主がバチルス属菌である場合は、 α -アミラーゼ・シグナル配列、サブチリシン・シグナル配列などが、宿主が酵母である場合は、MF α ・シグナル配列、SUC2・シグナル配列など、宿主が動物細胞である場合には、インシュリン・シグナル配列、 α -インターフェロン・シグナル配列、抗体分子・シグナル配列などがそれぞれ利用できる。

このようにして構築された本発明のタンパク質をコードするDNAを含有するベクターを用いて、形質転換体を製造することができる。

宿主としては、例えば、エシェリヒア属菌、バチルス属菌、酵母、昆虫細胞、昆虫、動物細胞などが用いられる。

5 エシェリヒア属菌の具体例としては、例えば、エシェリヒア・コリ

(*Escherichia coli*) K 1 2 ・ D H 1 [Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 60 巻, 160 (1968)] , J M 1 O 3 [Nucleic Acids Research, 9巻, 309 (1981)] , J A 2 2 1 [Journal of Molecular Biology, 120巻, 517 (1978)] , H B 1 O 1 [Journal of Molecular Biology, 41巻, 459 (1969)] , C 6 O O [Genetics, 39

10 巻, 440 (1954)] などが用いられる。

バチルス属菌としては、例えば、バチルス・サブチルス (*Bacillus subtilis*) M I 1 1 4 [Gene, 24巻, 255 (1983)] , 2 O 7 - 2 1 [Journal of Biochemistry, 95巻, 87 (1984)] などが用いられる。

酵母としては、例えば、サッカロマイセス セレビシエ (*Saccharomyces cerevisiae*) A H 2 2 , A H 2 2 R⁻ , N A 8 7 - 1 1 A , D K D - 5 D , 2 O B - 1 2 、 シゾサッカロマイセス ポンベ (*Schizosaccharomyces pombe*) N C Y C 1 9 1 3 , N C Y C 2 0 3 6 、 ピキア パストリス (*Pichia pastoris*) K M 7 1 などが用いられる。

昆虫細胞としては、例えば、ウイルスが A c N P V の場合は、夜盗蛾の幼虫由来株化細胞 (*Spodoptera frugiperda* cell ; S f 細胞) 、 *Trichoplusia ni* の中腸由来の M G 1 細胞、 *Trichoplusia ni* の卵由来の High FiveTM 細胞、 *Mamestra brassicae* 由来の細胞または *Estigmena acrea* 由来の細胞などが用いられる。ウイルスが B m N P V の場合は、蚕由来株化細胞 (*Bombyx mori* N 細胞 ; B m N 細胞) などが用いられる。該 S f 細胞としては、例えば、 S f 9 細胞 (ATCC 25 CRL1711) 、 S f 2 1 細胞 (以上、 Vaughn, J. L. ら、 In Vivo, 13, 213-217, (1977)) などが用いられる。

昆虫としては、例えば、カイコの幼虫などが用いられる [前田ら、 Nature, 315 巻, 592 (1985)] 。

動物細胞としては、例えば、サル細胞 C O S - 7 , V e r o , チャイニーズハ

ムスター細胞CHO（以下、CHO細胞と略記），d h f r 遺伝子欠損チャイニーズハムスター細胞CHO（以下、CHO（d h f r⁻）細胞と略記），マウスL細胞，マウスAtT-20，マウスミエローマ細胞，マウスATDC5細胞，ラットGH3，ヒトFL細胞などが用いられる。

- 5 エシエリヒア属菌を形質転換するには、例えば、Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 69巻, 2110(1972)、Gene, 17巻, 107(1982)などに記載の方法に従って行なうことができる。

バチルス属菌を形質転換するには、例えば、Molecular & General Genetics, 168巻, 111(1979)などに記載の方法に従って行なうことができる。

- 10 酵母を形質転換するには、例えば、Methods in Enzymology, 194巻, 182-187(1991)、Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 75巻, 1929(1978)などに記載の方法に従って行なうことができる。

昆虫細胞または昆虫を形質転換するには、例えば、Bio/Technology, 6, 47-55(1988)などに記載の方法に従って行なうことができる。

- 15 動物細胞を形質転換するには、例えば、細胞工学別冊8 新細胞工学実験プロトコール, 263-267(1995)（秀潤社発行）、Virology, 52巻, 456(1973)に記載の方法に従って行なうことができる。

このようにして、タンパク質をコードするDNAを含有する発現ベクターで形質転換された形質転換体を得ることができる。

- 20 宿主がエシエリヒア属菌、バチルス属菌である形質転換体を培養する際、培養に使用される培地としては液体培地が適当であり、その中には該形質転換体の生育に必要な炭素源、窒素源、無機物その他が含有せしめられる。炭素源としては、例えば、グルコース、デキストリン、可溶性澱粉、ショ糖など、窒素源としては、例えば、アンモニウム塩類、硝酸塩類、コーンスチープ・リカー、ペプトン、カゼイン、肉エキス、大豆粕、バレイショ抽出液などの無機または有機物質、無機物としては、例えば、塩化カルシウム、リン酸二水素ナトリウム、塩化マグネシウムなどが挙げられる。また、酵母エキス、ビタミン類、成長促進因子などを添加してもよい。培地のpHは約5～8が望ましい。
- 25

エシエリヒア属菌を培養する際の培地としては、例えば、グルコース、カザミ

ノ酸を含むM9培地 [Miller, Journal of Experiments in Molecular Genetics, 431-433, Cold Spring Harbor Laboratory, New York 1972] が好ましい。ここに必要によりプロモーターを効率よく働かせるために、例えば、3β-インドリルアクリル酸のような薬剤を加えることができる。

- 5 宿主がエシェリヒア属菌の場合、培養は通常約15～43℃で約3～24時間行ない、必要により、通気や攪拌を加えることもできる。

宿主がバチルス属菌の場合、培養は通常約30～40℃で約6～24時間行ない、必要により通気や攪拌を加えることもできる。

- 10 宿主が酵母である形質転換体を培養する際、培地としては、例えば、バークホルダー (Burkholder) 最小培地 [Bostian, K. L. ら、Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 77巻, 4505(1980)] や0.5%カザミノ酸を含有するSD培地 [Bitter, G. A. ら、Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 81巻, 5330(1984)] が挙げられる。培地のpHは約5～8に調整するのが好ましい。培養は通常約20℃～35℃で約24～72時間行ない、必要に応じて通気や攪拌を加える。

- 15 宿主が昆虫細胞または昆虫である形質転換体を培養する際、培地としては、Grace's Insect Medium (Grace, T. C. C., Nature), 195, 788(1962)) に非動化した10%ウシ血清等の添加物を適宜加えたものなどが用いられる。培地のpHは約6.2～6.4に調整するのが好ましい。培養は通常約27℃で約3～5日間行ない、必要に応じて通気や攪拌を加える。

- 20 宿主が動物細胞である形質転換体を培養する際、培地としては、例えば、約5～20%の胎児牛血清を含むMEM培地 [Science, 122巻, 501(1952)] ; DME M培地 [Virology, 8巻, 396(1959)] ; RPMI 1640培地 [The Journal of the American Medical Association 199巻, 519(1967)] ; 199培地

- 25 [Proceeding of the Society for the Biological Medicine, 73巻, 1(1950)] などが用いられる。pHは約6～8であるのが好ましい。培養は通常約30～40℃で約15～60時間行ない、必要に応じて通気や攪拌を加える。

以上のようにして、形質転換体の細胞内、細胞膜または細胞外に本発明のタンパク質を生成せしめることができる。

上記培養物から本発明のタンパク質を分離精製するには、例えば、下記の方法

により行なうことができる。

本発明のタンパク質を培養菌体あるいは細胞から抽出するに際しては、培養後、公知の方法で菌体あるいは細胞を集め、これを適当な緩衝液に懸濁し、超音波、リゾチームおよび／または凍結融解などによって菌体あるいは細胞を破壊したのち、遠心分離やろ過によりタンパク質の粗抽出液を得る方法などが適宜用いられる。緩衝液の中に尿素や塩酸グアニジンなどのタンパク質変性剤や、トリトンX-100™などの界面活性剤が含まれていてもよい。培養液中にタンパク質が分泌される場合には、培養終了後、それ自体公知の方法で菌体あるいは細胞と上清とを分離し、上清を集める。

- 10 このようにして得られた培養上清、あるいは抽出液中に含まれるタンパク質の精製は、自体公知の分離・精製法を適切に組み合わせて行なうことができる。これらの公知の分離、精製法としては、塩析や溶媒沈澱法などの溶解度を利用する方法、透析法、限外ろ過法、ゲルろ過法、およびSDS-ポリアクリルアミドゲル電気泳動法などの主として分子量の差を利用する方法、イオン交換クロマトグラフィーなどの荷電の差を利用する方法、アフィニティークロマトグラフィーなどの特異的親和性を利用する方法、逆相高速液体クロマトグラフィーなどの疎水性の差を利用する方法、等電点電気泳動法などの等電点の差を利用する方法などが用いられる。

- 20 かくして得られるタンパク質が遊離体で得られた場合には、自体公知の方法あるいはそれに準じる方法によって塩に変換することができ、逆に塩で得られた場合には自体公知の方法あるいはそれに準じる方法により、遊離体または他の塩に変換することができる。

- 25 なお、組換え体が産生するタンパク質を、精製前または精製後に適当なタンパク修飾酵素を作用させることにより、任意に修飾を加えたり、ポリペプチドを部分的に除去することもできる。タンパク修飾酵素としては、例えば、トリプシン、キモトリプシン、アルギニルエンドペプチダーゼ、プロテインキナーゼ、グリコシダーゼなどが用いられる。

かくして生成する本発明のタンパク質の存在は、特異抗体を用いたエンザイムイムノアッセイやウエスタンブロッティングなどにより測定することができる。

本発明で用いられるタンパク質もしくは部分ペプチドまたはその塩に対する抗体は、本発明で用いられるタンパク質もしくは部分ペプチドまたはその塩を認識し得る抗体であれば、ポリクローナル抗体、モノクローナル抗体の何れであつてもよい。

- 5 本発明で用いられるタンパク質もしくは部分ペプチドまたはその塩（以下、抗体の説明においては、これらを単に本発明のタンパク質と略記する場合がある）に対する抗体は、本発明のタンパク質を抗原として用い、自体公知の抗体または抗血清の製造法に従って製造することができる。

〔モノクローナル抗体の作製〕

10 (a) モノクローナル抗体産生細胞の作製

本発明のタンパク質は、温血動物に対して投与により抗体産生が可能な部位にそれ自体あるいは担体、希釈剤とともに投与される。投与に際して抗体産生能を高めるため、完全フロイントアジュバントや不完全フロイントアジュバントを投与してもよい。投与は通常2～6週毎に1回ずつ、計2～10回程度行われる。

- 15 用いられる温血動物としては、例えば、サル、ウサギ、イヌ、モルモット、マウス、ラット、ヒツジ、ヤギ、ニワトリが挙げられるが、マウスおよびラットが好ましく用いられる。

- モノクローナル抗体産生細胞の作製に際しては、抗原で免疫された温血動物、例えばマウスから抗体価の認められた個体を選択し最終免疫の2～5日後に脾臓
20 またはリンパ節を採取し、それらに含まれる抗体産生細胞を同種または異種動物の骨髓腫細胞と融合させることにより、モノクローナル抗体産生ハイブリドーマを調製することができる。抗血清中の抗体価の測定は、例えば、後記の標識化タンパク質と抗血清とを反応させたのち、抗体に結合した標識剤の活性を測定することにより行なうことができる。融合操作は既知の方法、例えば、ケーラーとミ
25 ルスタインの方法〔ネイチャー (Nature)、256、495 (1975)〕に従い実施することができる。融合促進剤としては、例えば、ポリエチレングリコール (PEG) やセンダイウィルスなどが挙げられるが、好ましくはPEGが用いられる。

骨髓腫細胞としては、例えば、NS-1、P3U1、SP2/O、AP-1などの温血動物の骨髓腫細胞が挙げられるが、P3U1が好ましく用いられる。用

いられる抗体産生細胞（脾臓細胞）数と骨髓腫細胞数との好ましい比率は1：1～20：1程度であり、PEG（好ましくはPEG1000～PEG6000）が10～80％程度の濃度で添加され、20～40℃、好ましくは30～37℃で1～10分間インキュベートすることにより効率よく細胞融合を実施できる。

- 5 モノクローナル抗体産生ハイブリドーマのスクリーニングには種々の方法が使用できるが、例えば、タンパク質抗原を直接あるいは担体とともに吸着させた固相（例、マイクロプレート）にハイブリドーマ培養上清を添加し、次に放射性物質や酵素などで標識した抗免疫グロブリン抗体（細胞融合に用いられる細胞がマウスの場合、抗マウス免疫グロブリン抗体が用いられる）またはプロテインAを加え、固相に結合したモノクローナル抗体を検出する方法、抗免疫グロブリン抗体またはプロテインAを吸着させた固相にハイブリドーマ培養上清を添加し、放射性物質や酵素などで標識したタンパク質を加え、固相に結合したモノクローナル抗体を検出する方法などが挙げられる。
- 10

- モノクローナル抗体の選別は、自体公知あるいはそれに準じる方法に従って行なうことができる。通常HAT（ヒポキサンチン、アミノプテリン、チミジン）を添加した動物細胞用培地で行なうことができる。選別および育種用培地としては、ハイブリドーマが生育できるものならばどのような培地を用いても良い。例えば、1～20％、好ましくは10～20％の牛胎児血清を含むRPMI 1640培地、1～10％の牛胎児血清を含むGIT培地（和光純薬工業（株））あるいはハイブリドーマ培養用無血清培地（SFM-101、日水製薬（株））などを用いることができる。培養温度は、通常20～40℃、好ましくは約37℃である。培養時間は、通常5日～3週間、好ましくは1週間～2週間である。培養は、通常5％炭酸ガス下で行なうことができる。ハイブリドーマ培養上清の抗体価は、上記の抗血清中の抗体価の測定と同様にして測定できる。
- 15
- 20

25 (b) モノクローナル抗体の精製

モノクローナル抗体の分離精製は、自体公知の方法、例えば、免疫グロブリンの分離精製法〔例、塩析法、アルコール沈殿法、等電点沈殿法、電気泳動法、イオン交換体（例、DEAE）による吸脱着法、超遠心法、ゲルろ過法、抗原結合固相あるいはプロテインAあるいはプロテインGなどの活性吸着剤により抗体の

みを採取し、結合を解離させて抗体を得る特異的精製法]に従って行なうことができる。

[ポリクローナル抗体の作製]

本発明のポリクローナル抗体は、それ自体公知あるいはそれに準じる方法に従って製造することができる。例えば、免疫抗原（タンパク質抗原）自体、あるいはそれとキャリアタンパク質との複合体をつくり、上記のモノクローナル抗体の製造法と同様に温血動物に免疫を行ない、該免疫動物から本発明のタンパク質に対する抗体含有物を採取して、抗体の分離精製を行なうことにより製造することができる。

- 10 温血動物を免疫するために用いられる免疫抗原とキャリアタンパク質との複合体に関し、キャリアタンパク質の種類およびキャリアーとハプテンとの混合比は、キャリアーに架橋させて免疫したハプテンに対して抗体が効率良くできれば、どの様なものをどの様な比率で架橋させてもよいが、例えば、ウシ血清アルブミンやウシサイログロブリン、ヘモシアニン等を重量比でハプテン1に対し、
- 15 約0.1～20、好ましくは約1～5の割合でカプルさせる方法が用いられる。

また、ハプテンとキャリアーのカプリングには、種々の縮合剤を用いることができるが、グルタルアルデヒドやカルボジイミド、マレイミド活性エステル、チオール基、ジチオビリジル基を含有する活性エステル試薬等が用いられる。

- 縮合生成物は、温血動物に対して、抗体産生が可能な部位にそれ自体あるいは担体、希釈剤とともに投与される。投与に際して抗体産生能を高めるため、完全フロイントアジュバントや不完全フロイントアジュバントを投与してもよい。投与は、通常約2～6週毎に1回ずつ、計約3～10回程度行なわれる。
- 20

ポリクローナル抗体は、上記の方法で免疫された温血動物の血液、腹水など、好ましくは血液から採取することができる。

- 25 抗血清中のポリクローナル抗体価の測定は、上記の抗血清中の抗体価の測定と同様にして測定できる。ポリクローナル抗体の分離精製は、上記のモノクローナル抗体の分離精製と同様の免疫グロブリンの分離精製法に従って行なうことができる。

本発明で用いられるタンパク質または部分ペプチドをコードするポリヌクレオ

チド（例、DNA（以下、アンチセンスポリヌクレオチドの説明においては、これらのDNAを本発明のDNAと略記する場合がある））の塩基配列に相補的な、または実質的に相補的な塩基配列またはその一部を有するアンチセンスポリヌクレオチドとしては、本発明のDNAの塩基配列に相補的な、または実質的に相補的な塩基配列またはその一部を有し、該DNAの発現を抑制し得る作用を有するものであれば、いずれのアンチセンスポリヌクレオチドであってもよいが、アンチセンスDNAが好ましい。

本発明のDNAに実質的に相補的な塩基配列とは、例えば、本発明のDNAに相補的な塩基配列（すなわち、本発明のDNAの相補鎖）の全塩基配列あるいは部分塩基配列と約70%以上、好ましくは約80%以上、より好ましくは約90%以上、最も好ましくは約95%以上の相同性を有する塩基配列などが挙げられる。特に、本発明のDNAの相補鎖の全塩基配列うち、（イ）翻訳阻害を指向したアンチセンスポリヌクレオチドの場合は、本発明のタンパク質のN末端部位をコードする部分の塩基配列（例えば、開始コドン付近の塩基配列など）の相補鎖と約70%以上、好ましくは約80%以上、より好ましくは約90%以上、最も好ましくは約95%以上の相同性を有するアンチセンスポリヌクレオチドが、（ロ）RNAase HによるRNA分解を指向するアンチセンスポリヌクレオチドの場合は、イントロンを含む本発明のDNAの全塩基配列の相補鎖と約70%以上、好ましくは約80%以上、より好ましくは約90%以上、最も好ましくは約95%以上の相同性を有するアンチセンスポリヌクレオチドがそれぞれ好適である。

具体的には、配列番号：1、配列番号：3、配列番号：5、配列番号：7、配列番号：9、配列番号：11、配列番号：13、配列番号：15、配列番号：17、配列番号：19、配列番号：21、配列番号：23、配列番号：25、配列番号：27、配列番号：29、配列番号：31、配列番号：33、配列番号：35、配列番号：37、配列番号：39、配列番号：41、配列番号：43、配列番号：45、配列番号：47、配列番号：49、配列番号：51、配列番号：53、配列番号：55、配列番号：57、配列番号：59、配列番号：61、配列番号：63または配列番号：65で表される塩基配列を含有するDNAの塩基配

- 列に相補的な、もしくは実質的に相補的な塩基配列、またはその一部分を含有するアンチセンスポリヌクレオチド、好ましくは例えば、配列番号：1、配列番号：3、配列番号：5、配列番号：7、配列番号：9、配列番号：11、配列番号：13、配列番号：15、配列番号：17、配列番号：19、配列番号：21、
5 配列番号：23、配列番号：25、配列番号：27、配列番号：29、配列番号：31、配列番号：33、配列番号：35、配列番号：37、配列番号：39、配列番号：41、配列番号：43、配列番号：45、配列番号：47、配列番号：49、配列番号：51、配列番号：53、配列番号：55、配列番号：57、配列番号：59、配列番号：61、配列番号：63または配列番号：65で表される塩基配列を含有するDNAの塩基配列に相補な塩基配列、またはその一部分
10 を含有するアンチセンスポリヌクレオチド、より好ましくは、配列番号：1、配列番号：3、配列番号：5、配列番号：7、配列番号：9、配列番号：11、配列番号：13、配列番号：15、配列番号：17、配列番号：19、配列番号：21、配列番号：23、配列番号：25、配列番号：27、配列番号：29、配列番号：31、配列番号：33、配列番号：35、配列番号：37、配列番号：39、配列番号：41、配列番号：43、配列番号：45、配列番号：47、配列番号：49、配列番号：51、配列番号：53、配列番号：55、配列番号：57、配列番号：59、配列番号：61、配列番号：63または配列番号：65
15 で表される塩基配列を含有するDNAの塩基配列に相補な塩基配列、またはその一部分を含有するアンチセンスポリヌクレオチドなどが挙げられる。

アンチセンスポリヌクレオチドは通常、10～40個程度、好ましくは15～30個程度の塩基から構成される。

- ヌクレアーゼなどの加水分解酵素による分解を防ぐために、アンチセンスDNAを構成する各ヌクレオチドのりん酸残基（ホスフェート）は、例えば、ホスホ
25 ロチオエート、メチルホスホネート、ホスホロジチオネートなどの化学修飾りん酸残基に置換されていてもよい。また、各ヌクレオチドの糖（デオキシリボース）は、2'-O-メチル化などの化学修飾糖構造に置換されていてもよいし、塩基部分（ピリミジン、プリン）も化学修飾を受けたものであってもよく、配列番号：2で表される塩基配列を有するDNAにハイブリダイズするものであれば

いずれのものでもよい。これらのアンチセンスポリヌクレオチドは、公知のDNA合成装置などを用いて製造することができる。

本発明に従えば、本発明のタンパク質遺伝子の複製または発現を阻害することのできるアンチセンスポリヌクレオチドを、クローン化した、あるいは決定されたタンパク質をコードするDNAの塩基配列情報に基づき設計し、合成しうる。

5 かかるヌクレオチド（核酸）は、本発明のタンパク質遺伝子のRNAとハイブリダイズすることができ、該RNAの合成または機能を阻害することができるか、あるいは本発明のタンパク質関連RNAとの相互作用を介して本発明のタンパク質遺伝子の発現を調節・制御することができる。本発明のタンパク質関連RNA

10 の選択された配列に相補的なポリヌクレオチド、および本発明のタンパク質関連RNAと特異的にハイブリダイズすることができるポリヌクレオチドは、生体内および生体外で本発明のタンパク質遺伝子の発現を調節・制御するのに有用であり、また病気などの治療または診断に有用である。用語「対応する」とは、遺伝子を含めたヌクレオチド、塩基配列または核酸の特定の配列に相同性を有するあ

15 るいは相補的であることを意味する。ヌクレオチド、塩基配列または核酸とペプチド（タンパク質）との間で「対応する」とは、ヌクレオチド（核酸）の配列またはその相補体から誘導される指令にあるペプチド（タンパク質）のアミノ酸を通常指している。タンパク質遺伝子の5'端ヘアピンループ、5'端6ーベースペア・リピート、5'端非翻訳領域、ポリペプチド翻訳開始コドン、タンパク質コード領域、ORF翻訳終止コドン、3'端非翻訳領域、3'端パンドローム領域、および3'端ヘアピンループは好ましい対象領域として選択しうるが、タンパク質遺伝子内の如何なる領域も対象として選択しうる。

20

目的核酸と、対象領域の少なくとも一部に相補的なポリヌクレオチドとの関係は、対象物とハイブリダイズすることができるポリヌクレオチドとの関係は、

25 「アンチセンス」であるということが出来る。アンチセンスポリヌクレオチドは、2ーデオキシーDーリボースを含有しているポリヌクレオチド、Dーリボースを含有しているポリヌクレオチド、プリンまたはピリミジン塩基のNーグリコシドであるその他のタイプのポリヌクレオチド、あるいは非ヌクレオチド骨格を有するその他のポリマー（例えば、市販のタンパク質核酸および合成配列特異的な核

- 酸ポリマー) または特殊な結合を含有するその他のポリマー (但し、該ポリマーはDNAやRNA中に見出されるような塩基のペアリングや塩基の付着を許容する配置をもつヌクレオチドを含有する) などが挙げられる。それらは、2本鎖DNA、1本鎖DNA、2本鎖RNA、1本鎖RNA、さらにDNA:RNAハイブリッドであることができ、さらに非修飾ポリヌクレオチド (または非修飾オリゴヌクレオチド)、さらには公知の修飾の付加されたもの、例えば当該分野で知られた標識のあるもの、キャップの付いたもの、メチル化されたもの、1個以上の天然のヌクレオチドを類縁物で置換したもの、分子内ヌクレオチド修飾のされたもの、例えば非荷電結合 (例えば、メチルホスホネート、ホスホトリエステル、ホスホルアミデート、カルバメートなど) を持つもの、電荷を有する結合または硫黄含有結合 (例えば、ホスホロチオエート、ホスホロジチオエートなど) を持つもの、例えばタンパク質 (ヌクレアーゼ、ヌクレアーゼ・インヒビター、トキシシン、抗体、シグナルペプチド、ポリーL-リジンなど) や糖 (例えば、モノサッカライドなど) などの側鎖基を有しているもの、インターカレント化合物 (例えば、アクリジン、ソラレンなど) を持つもの、キレート化合物 (例えば、金属、放射活性をもつ金属、ホウ素、酸化性の金属など) を含有するもの、アルキル化剤を含有するもの、修飾された結合を持つもの (例えば、 α アノマー型の核酸など) であってもよい。ここで「ヌクレオシド」、「ヌクレオチド」および「核酸」とは、プリンおよびピリミジン塩基を含有するのみでなく、修飾されたその他の複素環型塩基をもつようなものを含んでいて良い。こうした修飾物は、メチル化されたプリンおよびピリミジン、アシル化されたプリンおよびピリミジン、あるいはその他の複素環を含むものであってよい。修飾されたヌクレオチドおよび修飾されたヌクレオチドはまた糖部分が修飾されていてよく、例えば、1個以上の水酸基がハロゲンとか、脂肪族基などで置換されていたり、あるいはエーテル、アミンなどの官能基に変換されていてよい。

本発明のアンチセンスポリヌクレオチドは、RNA、DNA、あるいは修飾された核酸 (RNA、DNA) である。修飾された核酸の具体例としては核酸の硫黄誘導体やチオホスフェート誘導体、そしてポリヌクレオシドアミドやオリゴヌクレオシドアミドの分解に抵抗性のものが挙げられるが、それに限定されるもの

ではない。本発明のアンチセンス核酸は次のような方針で好ましく設計されうる。すなわち、細胞内でのアンチセンス核酸をより安定なものにする、アンチセンス核酸の細胞透過性をより高める、目標とするセンス鎖に対する親和性をより大きなものにする、そしてもし毒性があるならアンチセンス核酸の毒性をより小さなものにする。

5 こうして修飾は当該分野で数多く知られており、例えば Pharm Tech Japan, Vol. 8, pp.247, 1992; Vol. 8, pp.395, 1992; Antisense Research and Applications, CRC Press, 1993 などに開示がある。

10 本発明のアンチセンス核酸は、変化せしめられたり、修飾された糖、塩基、結合を含有していて良く、リポゾーム、ミクロスフェアのような特殊な形態で供与されたり、遺伝子治療により適用されたり、付加された形態で与えられることができる。こうして付加形態で用いられるものとしては、リン酸基骨格の電荷を中和するように働くポリリジンのようなポリカチオン体、細胞膜との相互作用を高めたり、核酸の取込みを増大せしめるような脂質（例えば、ホスホリピド、コレステロールなど）といった疎水性のものが挙げられる。付加するに好ましい脂質としては、コレステロールやその誘導体（例えば、コレステリルクロホルメート、コール酸など）が挙げられる。こうしたものは、核酸の3'端あるいは5'端に付着させることができ、塩基、糖、分子内ヌクレオシド結合を介して付着させることができる。その他の基としては、核酸の3'端あるいは5'端に特異的に配置されたキャップ用の基で、エキソヌクレアーゼ、RNAseなどのヌクレアーゼによる分解を阻止するためのものが挙げられる。こうしたキャップ用の基としては、ポリエチレングリコール、テトラエチレングリコールなどのグリコールをはじめとした当該分野で知られた水酸基の保護基が挙げられるが、それに限定されるものではない。

25 アンチセンス核酸の阻害活性は、本発明の形質転換体、本発明の生体内や生体外の遺伝子発現系、あるいは本発明のタンパク質の生体内や生体外の翻訳系を用いて調べることができる。該核酸それ自体公知の各種の方法で細胞に適用できる。

以下に、本発明のタンパク質もしくは部分ペプチドまたはその塩（以下、本発

明のタンパク質と略記する場合がある）、本発明のタンパク質または部分ペプチドをコードするポリヌクレオチド（例、DNA（以下、本発明のDNAと略記する場合がある））、本発明のタンパク質もしくは部分ペプチドまたはその塩に対する抗体（以下、本発明の抗体と略記する場合がある）、および本発明のDNAのアンチセンスポリヌクレオチド（以下、本発明のアンチセンスポリヌクレオチドと略記する場合がある）の用途を説明する。

以下、配列番号：2、配列番号：4、配列番号：6、配列番号：8、配列番号：10、配列番号：12、配列番号：14、配列番号：16、配列番号：18、配列番号：20、配列番号：22、配列番号：24、配列番号：26、配列番号：28、配列番号：30、配列番号：32、配列番号：34、配列番号：36、配列番号：38、配列番号：40、配列番号：42、配列番号：44、配列番号：46、配列番号：48、配列番号：50、配列番号：52、配列番号：54、配列番号：56、配列番号：58、配列番号：60または配列番号：62で表されるアミノ酸配列と同一もしくは実質的に同一のアミノ酸配列を含有するタンパク質もしくはその部分ペプチドまたはその塩を、本発明のタンパク質Aと略記することができる。

以下、配列番号：64または配列番号：66で表されるアミノ酸配列と同一もしくは実質的に同一のアミノ酸配列を含有するタンパク質もしくはその部分ペプチドまたはその塩を、本発明のタンパク質Bと略記することができる。

(1) 疾病に対する医薬候補化合物のスクリーニング

本発明のタンパク質Aは、慢性閉塞性肺疾患の進展に伴い、肺で発現が増加するので、本発明のタンパク質Aの活性を阻害する化合物またはその塩は、例えば、呼吸器疾患〔例、慢性閉塞性肺疾患（慢性気管支炎、肺気腫）、びまん性汎細気管支炎、気管支喘息、嚢胞性線維症、過敏性肺炎、肺線維症など〕などの予防・治療剤として使用することができる。好ましくは、慢性閉塞性肺疾患などの予防・治療剤である。

本発明のタンパク質Aは、本発明のタンパク質Aの活性を調節（好ましくは阻害）する化合物またはその塩のスクリーニングのための試薬として有用である。

(i) 本発明のタンパク質Aを産生する能力を有する細胞を培養した場合と、

(ii) 試験化合物の存在下、本発明のタンパク質Aを産生する能力を有する細胞を培養した場合の、本発明のタンパク質Aの活性をそれぞれ測定、比較し、本発明のタンパク質Aの活性を調節（好ましくは阻害）する化合物またはその塩をスクリーニングする。

- 5 本発明のタンパク質Aを産生する能力を有する細胞としては、例えば、前述した本発明のタンパク質をコードするDNAを含有するベクターで形質転換された宿主（形質転換体）が用いられる。宿主としては、例えば、COS 7細胞、CHO細胞、HEK 293細胞などの動物細胞が好ましく用いられる。該スクリーニングには、例えば、前述の方法で培養することによって、本発明のタンパク質A
- 10 を細胞膜上または細胞内に発現させた形質転換体が好ましく用いられる。本発明のタンパク質Aを発現し得る細胞の培養方法は、前記した本発明の形質変換体の培養法と同様である。

- 15 試験化合物としては、例えばペプチド、タンパク質、抗体、非ペプチド性化合物、合成化合物、発酵生産物、細胞抽出液、植物抽出液、動物組織抽出液、血漿などがあげられる。

- 15 例えば、上記(ii)の場合における、本発明のタンパク質Aの活性が上記(i)の場合に比べて、約20%以上、好ましくは30%以上、より好ましくは約50%以上減少させる試験化合物を本発明のタンパク質Aの活性を阻害する化合物として、上記(ii)の場合における本発明のタンパク質Aの活性が上記
- 20 (i)の場合に比べて、約20%以上、好ましくは30%以上、より好ましくは約50%以上増加させる試験化合物を、本発明のタンパク質Aの活性を促進する化合物として選択することができる。

- 25 本発明のタンパク質Aとして、例えば、配列番号：2で表されるアミノ酸配列と同一もしくは実質的に同一のアミノ酸配列を含有するタンパク質もしくはその部分ペプチドまたはその塩（本発明のタンパク質A1と略記する）の場合を以下に述べる。

本発明のタンパク質A1は、肺胞マクロファージにおいてコレステロールから25-ヒドロキシコレステロールを産生し、該25-ヒドロキシコレステロールは、炎症性サイトカイン（例、CXCL2、IL-1 β など）の産生を促し、これによって気道

内への好中球浸潤が亢進し、慢性閉塞性肺疾患の病態が進展する。よって、本発明のタンパク質A 1の活性を阻害する化合物またはその塩は、例えば、呼吸器疾患〔例、慢性閉塞性肺疾患（慢性気管支炎、肺気腫）、びまん性汎細気管支炎、気管支喘息、嚢胞性線維症、過敏性肺炎、肺線維症など〕などの予防・治療剤として使用することができる。

本発明のタンパク質A 1を用いるスクリーニング方法の具体例としては、
(ia) 本発明のタンパク質A 1（を産生する能力を有する細胞）のコレステロール水酸化活性と、(iia) 試験化合物存在下の、本発明のタンパク質A 1（を産生する能力を有する細胞）のコレステロール水酸化活性を比較し、本発明のタンパク質A 1の活性を調節（好ましくは阻害）する化合物またはその塩のスクリーニング方法が挙げられる。

コレステロール水酸化活性は、自体公知の方法、例えば、J. Biol. Chem. 273巻、34316-34327頁、1998年に記載の方法またはそれに準じる方法に従って測定すればよい。

具体的には、(ib) 本発明のタンパク質A 1および標識されたコレステロールを反応させた場合と、(iib) 試験化合物の存在下、本発明のタンパク質A 1および標識されたコレステロールを反応させた場合のコレステロール水酸化活性をそれぞれ測定し、本発明のタンパク質A 1の活性を調節（好ましくは阻害）する化合物またはその塩をスクリーニングする。本反応は適当な緩衝液中で行う。コレステロール水酸化活性は、薄層クロマトグラフィーにより生成物と基質とを分離後、生成物量（例、放射活性など）を測定することにより行う。放射活性の測定は、シンチレーションカウンターなどを使用する公知の方法に準じて行う。

上記の本発明のタンパク質A 1としては、例えば、本発明のタンパク質A 1を産生する能力を有する細胞を培養することによって製造されたタンパク質A 1、本発明のタンパク質A 1を産生する能力を有する細胞などが用いられる。例えば、配列番号：1で表される塩基配列を（市販の）動物細胞用発現ベクターに挿入し、動物細胞（例、COS細胞）に導入し、発現させたタンパク質A 1、配列番号：1で表される塩基配列を動物細胞用発現ベクターに挿入し、動物細胞（例、COS細胞）に導入した細胞などが用いられる。

標識剤としては、例えば、放射性同位元素（例、 $[^{125}\text{I}]$ 、 $[^{131}\text{I}]$ 、 $[^3\text{H}]$ 、 $[^{14}\text{C}]$ 、 $[^{32}\text{P}]$ 、 $[^{33}\text{P}]$ 、 $[^{35}\text{S}]$ など）、蛍光物質〔例、シアニン蛍光色素（例、Cy2、Cy3、Cy5、Cy5.5、Cy7（アマシャムバイオサイエンス社製）など）、フルオレスカミン、フルオレッセンイソチオシアネート、NBD（7-nitrobenz-2-oxa-1,3-diazol）、BODIPY（boron-dipyrromethene）など〕、酵素（例、 β -ガラクトシダーゼ、 β -グルコシダーゼ、アルカリフォスファターゼ、パーオキシダーゼ、リンゴ酸脱水素酵素など）、発光物質（例、ルミノール、ルミノール誘導体、ルシフェリン、ルシゲニンなど）、ビオチン、ランタニド元素などが用いられる。

- 10 本発明のタンパク質Aとして、例えば、配列番号：30で表されるアミノ酸配列と同一もしくは実質的に同一のアミノ酸配列を含有するタンパク質もしくはその部分ペプチドまたはその塩（本発明のタンパク質A2と略記する）を用いるスクリーニング方法を以下に述べる。

具体的には、(ic) 本発明のタンパク質A2のタンパク質分解活性と、

- 15 (iic) 試験化合物存在下の、本発明のタンパク質A2のタンパク質分解活性を比較し、本発明のタンパク質A2の活性を調節（好ましくは阻害）する化合物またはその塩のスクリーニング方法が挙げられる。

タンパク質分解酵素活性は、自体公知の方法、例えば、J. Biol. Chem. 272巻、4281-4286頁、1997に記載の方法またはそれに準じる方法に従って測定すればよい。

- 20 具体的には、(id) 本発明のタンパク質A2および標識された基質ペプチドを反応させた場合と、(iid) 試験化合物の存在下、本発明のタンパク質A2および基質ペプチドを反応させた場合のタンパク質分解活性をそれぞれ測定し、本発明のタンパク質A2の活性を調節（好ましくは阻害）する化合物またはその塩をスクリーニングする。本反応は適当な緩衝液中で行う。基質ペプチドの分解量（例、
25 蛍光強度）を測定することにより、タンパク質分解活性を測定する。標識された基質ペプチドとしては、例えば、蛍光物質（例、フルオレスカミン、フルオレッセンイソチオシアネートなど）で標識された基質ペプチド（例、Nma-Pro-Lys-Pro-Leu-Ala-Nva-Trp-Lys(Dnp)-NH₂、Nma:N-methyl anthranilic acidなど）な

どが用いられる。蛍光強度の測定は、公知の方法、例えば蛍光測定装置などを使用する方法に準じて行う。

上記の本発明のタンパク質A2は、本発明のタンパク質A2を産生する能力を有する細胞を培養することによって製造されたものなどが用いられる。例えば、
5 配列番号：29で表される塩基配列を市販の原核細胞用発現ベクターに挿入し、原核細胞（例、大腸菌）に導入、発現後、リフォールディングすることにより、活性を有したタンパク質として得る。

本発明のタンパク質Bは慢性閉塞性肺疾患の進展に伴い、肺で発現が減少するので、本発明のタンパク質Bの活性を促進する化合物またはその塩は、例えば、
10 呼吸器疾患〔例、慢性閉塞性肺疾患（慢性気管支炎、肺気腫）、びまん性汎細気管支炎、気管支喘息、嚢胞性線維症、過敏性肺炎、肺線維症など〕などの予防・治療剤として使用することができる。好ましくは、慢性閉塞性肺疾患などの予防・治療剤である。

本発明のタンパク質Bは、本発明のタンパク質Bの活性を調節（好ましくは促進）する化合物またはその塩のスクリーニングのための試薬として有用である。
15

(i') 本発明のタンパク質Bを産生する能力を有する細胞を培養した場合と、
(ii') 試験化合物の存在下、本発明のタンパク質Bを産生する能力を有する細胞を培養した場合の、本発明のタンパク質Bの活性をそれぞれ測定、比較し、本発明のタンパク質Bの活性を調節（好ましくは促進）する化合物またはその塩を
20 スクリーニングする。

本発明のタンパク質Bを産生する能力を有する細胞としては、例えば、前述した本発明のタンパク質をコードするDNAを含有するベクターで形質転換された宿主（形質転換体）が用いられる。宿主としては、例えば、COS7細胞、CHO細胞、HEK293細胞などの動物細胞が好ましく用いられる。該スクリー
25 ニングには、例えば、前述の方法で培養することによって、本発明のタンパク質Bを細胞膜上または細胞内に発現させた形質転換体が好ましく用いられる。本発明のタンパク質Bを発現し得る細胞の培養方法は、前記した本発明の形質変換体の培養法と同様である。

試験化合物としては、例えばペプチド、タンパク質、抗体、非ペプチド性化合

物、合成化合物、発酵生産物、細胞抽出液、植物抽出液、動物組織抽出液、血漿などがあげられる。

例えば、上記 (ii') の場合における本発明のタンパク質 B の活性が上記 (i') の場合に比べて、約 20% 以上、好ましくは 30% 以上、より好ましくは約 50% 以上増加させる試験化合物を、本発明のタンパク質 B の活性を促進する化合物として、上記 (ii') の場合における、本発明のタンパク質 B の活性が上記 (i') の場合に比べて、約 20% 以上、好ましくは 30% 以上、より好ましくは約 50% 以上減少させる試験化合物を本発明のタンパク質 B の活性を阻害する化合物として選択することができる。

- 10 本発明のタンパク質 A をコードする遺伝子は、慢性閉塞性肺疾患の進展に伴い、肺で発現が増加するので、本発明のタンパク質 A をコードする遺伝子の発現を調節（好ましくは阻害）する化合物またはその塩は、例えば、呼吸器疾患〔例、慢性閉塞性肺疾患（慢性気管支炎、肺気腫）、びまん性汎細気管支炎、気管支喘息、
- 15 嚢胞性線維症、過敏性肺炎、肺線維症など〕などの予防・治療剤として使用することができる。好ましくは、慢性閉塞性肺疾患などの予防・治療剤である。

- 本発明のタンパク質 A 1 は、肺胞マクロファージにおいてコレステロールから 25-ヒドロキシコレステロールを産生し、該 25-ヒドロキシコレステロールは、炎症性サイトカイン（例、CXCL2、IL-1 β など）の産生を促し、これによって気道内への好中球浸潤が亢進し、慢性閉塞性肺疾患の病態が進展する。よって、本発明のタンパク質 A 1 をコードする遺伝子の発現を阻害する化合物またはその塩は、
- 20 例えば、呼吸器疾患〔例、慢性閉塞性肺疾患（慢性気管支炎、肺気腫）、びまん性汎細気管支炎、気管支喘息、嚢胞性線維症、過敏性肺炎、肺線維症など〕などの予防・治療剤として使用することができる。

- 本発明のタンパク質 B をコードする遺伝子は、慢性閉塞性肺疾患の進展に伴い、
- 25 肺で発現が減少するので、本発明のタンパク質 B をコードする遺伝子の発現を調節（好ましくは促進）する化合物またはその塩は、例えば、呼吸器疾患〔例、慢性閉塞性肺疾患（慢性気管支炎、肺気腫）、びまん性汎細気管支炎、気管支喘息、嚢胞性線維症、過敏性肺炎、肺線維症など〕などの予防・治療剤として使用することができる。好ましくは、慢性閉塞性肺疾患などの予防・治療剤である。

したがって、本発明のポリヌクレオチド（例、DNA）は、

(a) 本発明のタンパク質Aをコードする遺伝子の発現を調節（好ましくは阻害）する化合物またはその塩のスクリーニング、または

(b) 本発明のタンパク質Bをコードする遺伝子の発現を調節（好ましくは促進）する化合物またはその塩のスクリーニングのための試薬として有用である。

スクリーニング方法としては、(iii) 本発明のタンパク質を産生する能力を有する細胞を培養した場合と、(iv) 試験化合物の存在下、本発明で用いられるタンパク質を産生する能力を有する細胞を培養した場合の、上記遺伝子の発現量（例、本発明のタンパク質量または前記タンパク質をコードするmRNA量）をそれぞれ測定、比較する方法が挙げられる。

試験化合物および本発明のタンパク質を産生する能力を有する細胞としては、上記と同様のものが挙げられる。

タンパク質量の測定は、公知の方法、例えば、本発明のタンパク質を認識する抗体を用いて、細胞抽出液中などに存在する前記タンパク質を、ウェスタン解析、ELISA法などの方法またはそれに準じる方法に従い測定することができる。

mRNA量の測定は、公知の方法、例えば、プローブとして配列番号：1、配列番号：3、配列番号：5、配列番号：7、配列番号：9、配列番号：11、配列番号：13、配列番号：15、配列番号：17、配列番号：19、配列番号：21、配列番号：23、配列番号：25、配列番号：27、配列番号：29、配列番号：31、配列番号：33、配列番号：35、配列番号：37、配列番号：39、配列番号：41、配列番号：43、配列番号：45、配列番号：47、配列番号：49、配列番号：51、配列番号：53、配列番号：55、配列番号：57、配列番号：59、配列番号：61、配列番号：63もしくは配列番号：65またはその一部分を含有する核酸を用いるノーザンハイブリダイゼーション、あるいはプライマーとして配列番号：1、配列番号：3、配列番号：5、配列番号：7、配列番号：9、配列番号：11、配列番号：13、配列番号：15、配列番号：17、配列番号：19、配列番号：21、配列番号：23、配列番号：25、配列番号：27、配列番号：29、配列番号：31、配列番号：33、配列番号：35、配列番号：37、配列番号：39、配列番号：41、配列番号：

4 3、配列番号：4 5、配列番号：4 7、配列番号：4 9、配列番号：5 1、配列番号：5 3、配列番号：5 5、配列番号：5 7、配列番号：5 9、配列番号：6 1、配列番号：6 3もしくは配列番号：6 5またはその一部分を含有する核酸を用いるノーザンハイブリダイゼーション、あるいはプライマーとして配列番号：1、配列番号：3、配列番号：5、配列番号：7、配列番号：9、配列番号：11、配列番号：13、配列番号：15、配列番号：17、配列番号：19、配列番号：21、配列番号：23、配列番号：25、配列番号：27、配列番号：29、配列番号：31、配列番号：33、配列番号：35、配列番号：37、配列番号：39、配列番号：41、配列番号：43、配列番号：45、配列番号：47、配列番号：49、配列番号：51、配列番号：53、配列番号：55、配列番号：57、配列番号：59、配列番号：61、配列番号：63もしくは配列番号：65またはその一部分を含有する核酸を用いるPCR法またはそれに準じる方法に従い測定することができる。

例えば、上記 (iv) の場合における遺伝子発現量を、上記 (iii) の場合に比べて、約20%以上、好ましくは30%以上、より好ましくは約50%以上上昇させる試験化合物を、本発明のタンパク質をコードする遺伝子の発現を促進する化合物として、約20%以上、好ましくは30%以上、より好ましくは約50%以上阻害する試験化合物を、本発明のタンパク質をコードする遺伝子の発現を抑制する化合物として選択することができる。

20 本発明のスクリーニング用キットは、本発明で用いられるタンパク質、本発明で用いられるタンパク質を産生する能力を有する細胞、前記タンパク質をコードするポリヌクレオチド等を含有するものである。

本発明のスクリーニング方法またはスクリーニング用キットを用いて得られる化合物またはその塩は、上記した試験化合物、例えば、ペプチド、タンパク質、抗体、非ペプチド性化合物、合成化合物、発酵生産物、細胞抽出液、植物抽出液、動物組織抽出液、血漿などから選ばれた化合物またはその塩であり、本発明のタンパク質の活性（例、スカベンジャーレセプター活性など）を調節する化合物またはその塩である。

該化合物の塩としては、前記した本発明のタンパク質の塩と同様のものが用い

られる。

本発明のタンパク質Aの活性を調節（好ましくは阻害）する化合物またはその塩、本発明のタンパク質Aをコードする遺伝子の発現を調節（好ましくは阻害）する化合物またはその塩、本発明のタンパク質Bの活性を調節（好ましくは促進）する化合物またはその塩、本発明のタンパク質Bをコードする遺伝子の発現を調節（好ましくは促進）する化合物またはその塩は、それぞれ、低毒性で、例えば呼吸器疾患〔例、慢性閉塞性肺疾患（慢性気管支炎、肺気腫）、びまん性汎細気管支炎、気管支喘息、嚢胞性線維症、過敏性肺炎、肺線維症など〕などの予防・治療剤として使用することができる。好ましくは、慢性閉塞性肺疾患などの

5 10 15 20

本発明のスクリーニング方法またはスクリーニング用キットを用いて得られる化合物またはその塩を上述の予防・治療剤として使用する場合、常套手段に従って製剤化することができる。

例えば、経口投与のための組成物としては、固体または液体の剤形、具体的には錠剤（糖衣錠、フィルムコーティング錠を含む）、丸剤、顆粒剤、散剤、カプセル剤（ソフトカプセル剤を含む）、シロップ剤、乳剤、懸濁剤などがあげられる。かかる組成物は自体公知の方法によって製造され、製剤分野において通常用いられる担体、希釈剤もしくは賦形剤を含有するものである。例えば、錠剤用の担体、賦形剤としては、乳糖、でんぷん、蔗糖、ステアリン酸マグネシウムなどが用いられる。

15 20

非経口投与のための組成物としては、例えば、注射剤、坐剤などが用いられ、注射剤は静脈注射剤、皮下注射剤、皮内注射剤、筋肉注射剤、点滴注射剤、関節内注射剤などの剤形を包含する。かかる注射剤は、自体公知の方法に従って、例えば、上記抗体またはその塩を通常注射剤に用いられる無菌の水性もしくは油性液に溶解、懸濁または乳化することによって調製する。注射用の水性液としては、例えば、生理食塩水、ブドウ糖やその他の補助薬を含む等張液などが用いられ、適当な溶解補助剤、例えば、アルコール（例、エタノール）、ポリアルコール（例、プロピレングリコール、ポリエチレングリコール）、非イオン界面活性剤〔例、ポリソルベート80、HCO-50（polyoxyethylene(50mol)adduct of

25

hydrogenated castor oil)] などと併用してもよい。油性液としては、例えば、ゴマ油、大豆油などが用いられ、溶解補助剤として安息香酸ベンジル、ベンジルアルコールなどを併用してもよい。調製された注射液は、通常、適当なアンプルに充填される。直腸投与に用いられる坐剤は、上記抗体またはその塩を通常の坐薬用基剤に混合することによって調製される。

上記の経口用または非経口用医薬組成物は、活性成分の投与量に適合するような投薬単位の剤形に調製されることが好都合である。かかる投薬単位の剤形としては、錠剤、丸剤、カプセル剤、注射剤（アンプル）、坐剤などが例示され、それぞれの投薬単位剤形当たり通常5～500mg、とりわけ注射剤では5～100mg、その他の剤形では10～250mgの上記化合物が含有されていることが好ましい。

なお前記した各組成物は、上記化合物との配合により好ましくない相互作用を生じない限り他の活性成分を含有してもよい。

このようにして得られる製剤は安全で低毒性であるので、例えば、ヒトまたは温血動物（例えば、マウス、ラット、ウサギ、ヒツジ、ブタ、ウシ、ウマ、トリ、ネコ、イヌ、サル、チンパンジーなど）に対して経口的にまたは非経口的に投与することができる。

上記化合物またはその塩の投与量は、その作用、対象疾患、投与対象、投与ルートなどにより差異はあるが、例えば、肺気腫の治療の目的で本発明のタンパク質Aの活性を阻害する化合物またはその塩を経口投与する場合、一般的に成人（体重60kgとして）において、一日につき該化合物またはその塩を約0.1～100mg、好ましくは約1.0～50mg、より好ましくは約1.0～20mg投与する。非経口的に投与する場合は、該化合物またはその塩の1回投与量は投与対象、対象疾患などによっても異なるが、例えば、肺気腫の治療の目的で本発明のタンパク質Aの活性を阻害する化合物またはその塩を注射剤の形で通常成人（体重60kgとして）に投与する場合、一日につき該化合物またはその塩を約0.01～30mg、好ましくは約0.1～20mg、より好ましくは約0.1～10mgを静脈注射により投与するのが好都合である。他の動物の場合も、体重60kgあたりに換算した量を投与することができる。

（2）本発明のタンパク質、その部分ペプチドまたはその塩の定量

本発明のタンパク質に対する抗体（以下、本発明の抗体と略記する場合があ

る)は、本発明のタンパク質を特異的に認識することができるので、被検液中の本発明のタンパク質の定量、特にサンドイッチ免疫測定法による定量などに使用することができる。

すなわち、本発明は、

- 5 (i) 本発明の抗体と、被検液および標識化された本発明のタンパク質とを競合的に反応させ、該抗体に結合した標識化された本発明のタンパク質の割合を測定することを特徴とする被検液中の本発明のタンパク質の定量法、および
- (ii) 被検液と担体上に不溶化した本発明の抗体および標識化された本発明の別の抗体とを同時あるいは連続的に反応させたのち、不溶化担体上の標識剤の活性
- 10 を測定することを特徴とする被検液中の本発明のタンパク質の定量法を提供する。

上記(ii)の定量法においては、一方の抗体が本発明のタンパク質のN端部を認識する抗体で、他方の抗体が本発明のタンパク質のC端部に反応する抗体であることが望ましい。

- また、本発明のタンパク質に対するモノクローナル抗体(以下、本発明のモノ
- 15 クローナル抗体と称する場合がある)を用いて本発明のタンパク質の定量を行なえるほか、組織染色等による検出を行なうこともできる。これらの目的には、抗体分子そのものを用いてもよく、また、抗体分子の $F(ab')_2$ 、 Fab' 、または Fab 画分を用いてもよい。

- 本発明の抗体を用いる本発明のタンパク質の定量法は、特に制限されるべきものではなく、被測定液中の抗原量(例、タンパク質量)に対応した抗体、抗原もしくは抗体-抗原複合体の量を化学的または物理的手段により検出し、これを既知量の抗原を含む標準液を用いて作製した標準曲線より算出する測定法であれば、
- 20 いずれの測定法を用いてもよい。

- 例えば、ネフロメトリー、競合法、イムノメトリック法およびサンドイッチ法が
- 25 好適に用いられるが、感度、特異性の点で、後述するサンドイッチ法を用いるのが特に好ましい。

標識物質を用いる測定法に用いられる標識剤としては、例えば、放射性同位元素、酵素、蛍光物質、発光物質などが用いられる。放射性同位元素としては、例えば、 $[^{125}I]$ 、 $[^{131}I]$ 、 $[^3H]$ 、 $[^{14}C]$ などが用いられる。上記酵素としては、

安定で比活性の大きなものが好ましく、例えば、β-ガラクトシダーゼ、β-グルコシダーゼ、アルカリフォスファターゼ、パーオキシダーゼ、リンゴ酸脱水素酵素などが用いられる。蛍光物質としては、例えば、フルオレスカミン、フルオレッセンイソチオシアネートなどが用いられる。発光物質としては、例えば、ルミノール、ルミノール誘導体、ルシフェリン、ルシゲニンなどが用いられる。さらに、抗体あるいは抗原と標識剤との結合にビオチン-アビジン系を用いることもできる。

10 抗原あるいは抗体の不溶化に当っては、物理吸着を用いてもよく、また通常タンパク質あるいは酵素等を不溶化、固定化するのに用いられる化学結合を用いる方法でもよい。担体としては、アガロース、デキストラン、セルロースなどの不溶性多糖類、ポリスチレン、ポリアクリルアミド、シリコン等の合成樹脂、あるいはガラス等が挙げられる。

15 サンドイッチ法においては不溶化した本発明のモノクローナル抗体に被検液を反応させ（1次反応）、さらに標識化した別の本発明のモノクローナル抗体を反応させ（2次反応）たのち、不溶化担体上の標識剤の活性を測定することにより被検液中の本発明のタンパク質量を定量することができる。1次反応と2次反応は逆の順序に行っても、また、同時に行なってもよいし時間をずらして行なってもよい。標識化剤および不溶化の方法は前記のそれらに準じることができる。また、サンドイッチ法による免疫測定法において、固相用抗体あるいは標識用抗体
20 に用いられる抗体は必ずしも1種類である必要はなく、測定感度を向上させる等の目的で2種類以上の抗体の混合物を用いてもよい。

本発明のサンドイッチ法による本発明のタンパク質の測定法においては、1次反応と2次反応に用いられる本発明のモノクローナル抗体は、本発明のタンパク質の結合する部位が相異なる抗体が好ましく用いられる。すなわち、1次反応および2次反応に用いられる抗体は、例えば、2次反応で用いられる抗体が、本発明のタンパク質のC端部を認識する場合、1次反応で用いられる抗体は、好ましくはC端部以外、例えばN端部を認識する抗体が用いられる。

本発明のモノクローナル抗体をサンドイッチ法以外の測定システム、例えば、競合法、イムノメトリック法あるいはネフロメトリーなどに用いることができる。

競合法では、被検液中の抗原と標識抗原とを抗体に対して競合的に反応させたのち、未反応の標識抗原(F)と、抗体と結合した標識抗原(B)とを分離し(B/F分離)、B、Fいずれかの標識量を測定し、被検液中の抗原量を定量する。本反応法には、抗体として可溶性抗体を用い、B/F分離をポリエチレングリコール、前記抗体に対する第2抗体などを用いる液相法、および、第1抗体として固相化抗体を用いるか、あるいは、第1抗体は可溶性のものを用い第2抗体として固相化抗体を用いる固相化法とが用いられる。

イムノメトリック法では、被検液中の抗原と固相化抗原とを一定量の標識化抗体に対して競合反応させた後固相と液相を分離するか、あるいは、被検液中の抗原と過剰量の標識化抗体とを反応させ、次に固相化抗原を加え未反応の標識化抗体を固相に結合させたのち、固相と液相を分離する。次に、いずれかの相の標識量を測定し被検液中の抗原量を定量する。

また、ネフロメトリーでは、ゲル内あるいは溶液中で抗原抗体反応の結果生じた不溶性の沈降物の量を測定する。被検液中の抗原量が僅かであり、少量の沈降物しか得られない場合にもレーザーの散乱を利用するレーザーネフロメトリーなどが好適に用いられる。

これら個々の免疫学的測定法を本発明の定量方法に適用するにあたっては、特別の条件、操作等の設定は必要とされない。それぞれの方法における通常の方法、操作法に当業者の通常技術的配慮を加えて本発明のタンパク質の測定系を構築すればよい。これらの一般的な技術手段の詳細については、総説、成書などを参照することができる。

例えば、入江 寛編「ラジオイムノアッセイ」(講談社、昭和49年発行)、入江 寛編「続ラジオイムノアッセイ」(講談社、昭和54年発行)、石川栄治ら編「酵素免疫測定法」(医学書院、昭和53年発行)、石川栄治ら編「酵素免疫測定法」(第2版)(医学書院、昭和57年発行)、石川栄治ら編「酵素免疫測定法」(第3版)(医学書院、昭和62年発行)、「Methods in ENZYMOLOGY」Vol. 70(Immunochemical Techniques(Part A))、同書 Vol. 73(Immunochemical Techniques(Part B))、同書 Vol. 74(Immunochemical Techniques(Part C))、同書 Vol. 84(Immunochemical Techniques(Part

D:Selected Immunoassays)), 同書 Vol. 92(Immunochemical Techniques(Part E:Monoclonal Antibodies and General Immunoassay Methods)), 同書 Vol. 121(Immunochemical Techniques(Part I:Hybridoma Technology and Monoclonal Antibodies)) (以上、アカデミックプレス社発行)などを参照することができる。

5 以上のようにして、本発明の抗体を用いることによって、本発明のタンパク質を感度良く定量することができる。

さらには、本発明の抗体を用いて本発明のタンパク質の濃度を定量することによって、本発明のタンパク質の濃度の増加または減少が検出された場合、例えば呼吸器疾患〔例、慢性閉塞性肺疾患（慢性気管支炎、肺気腫）、びまん性汎細気管支炎、気管支喘息、嚢胞性線維症、過敏性肺炎、肺線維症など〕などである、

10 または将来罹患する可能性が高いと診断することができる。

また、本発明の抗体は、体液や組織などの被検体中に存在する本発明のタンパク質を検出するために使用することができる。また、本発明のタンパク質を精製するために使用する抗体カラムの作製、精製時の各分画中の本発明のタンパク質

15 の検出、被検細胞内における本発明のタンパク質の挙動の分析などのために使用することができる。

(3) 遺伝子診断薬

本発明のDNAは、例えば、プローブとして使用することにより、ヒトまたは温血動物（例えば、ラット、マウス、モルモット、ウサギ、トリ、ヒツジ、ブタ、

20 ウシ、ウマ、ネコ、イヌ、サル、チンパンジーなど）における本発明のタンパク質またはその部分ペプチドをコードするDNAまたはmRNAの異常（遺伝子異常）を検出することができるので、例えば、該DNAまたはmRNAの損傷、突然変異あるいは発現低下や、該DNAまたはmRNAの増加あるいは発現過多などの遺伝子診断薬として有用である。

25 本発明のDNAを用いる上記の遺伝子診断は、例えば、自体公知のノーザンハイブリダイゼーションやPCR-SSCP法（Genomics, 第5巻, 874～879頁(1989年)、Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America, 第86巻, 2766～2770頁(1989年)) などにより実施することができる。

例えば、ノーザンハイブリダイゼーションにより発現過多または減少が検出さ

れた場合やPCR-SSCP法によりDNAの突然変異が検出された場合は、例えば呼吸器疾患〔例、慢性閉塞性肺疾患（慢性気管支炎、肺気腫）、びまん性汎細気管支炎、気管支喘息、嚢胞性線維症、過敏性肺炎、肺線維症など〕などである可能性が高いと診断することができる。

5 (4) アンチセンスポリヌクレオチドを含有する医薬

本発明のタンパク質Aをコードするポリヌクレオチド（例、DNA）に相補的に結合し、該DNAの発現を抑制することができる本発明のアンチセンスポリヌクレオチドは低毒性であり、生体内における本発明のタンパク質Aまたは該タンパク質をコードするDNAの機能を抑制することができるので、例えば呼吸器疾患〔例、慢性閉塞性肺疾患（慢性気管支炎、肺気腫）、びまん性汎細気管支炎、気管支喘息、嚢胞性線維症、過敏性肺炎、肺線維症など〕などの予防・治療剤として使用することができる。好ましくは、慢性閉塞性肺疾患などの予防・治療剤である。

10

上記アンチセンスポリヌクレオチドを上記の予防・治療剤として使用する場合、自体公知の方法に従って製剤化し、投与することができる。

15

また、例えば、前記のアンチセンスポリヌクレオチドを単独あるいはレトロウイルスベクター、アデノウイルスベクター、アデノウイルスアソシエーテッドウイルスベクターなどの適当なベクターに挿入した後、常套手段に従って、ヒトまたは哺乳動物（例、ラット、ウサギ、ヒツジ、ブタ、ウシ、ネコ、イヌ、サルなど）に対して経口的または非経口的に投与することができる。該アンチセンスポリヌクレオチドは、そのままで、あるいは摂取促進のために補助剤などの生理学的に認められる担体とともに製剤化し、遺伝子銃やハイドロゲルカテーテルのようなカテーテルによって投与できる。あるいは、エアロゾル化して吸入剤として気管内に局所投与することもできる。

20

さらに、体内動態の改良、半減期の長期化、細胞内取り込み効率の改善を目的に、前記のアンチセンスポリヌクレオチドを単独またはリポソームなどの担体とともに製剤（注射剤）化し、静脈、皮下、気道、肺病変部等に投与してもよい。

25

該アンチセンスポリヌクレオチドの投与量は、対象疾患、投与対象、投与ルートなどにより差異はあるが、例えば、肺気腫の治療の目的で本発明のアンチセン

スポリヌクレオチドを投与する場合、一般的に成人（体重60kg）においては、一日につき該アンチセンスポリヌクレオチドを約0.1～100mg投与する。

上記アンチセンスポリヌクレオチドと同様に、本発明のタンパク質AをコードするRNAの一部を含有する二重鎖RNA（例、本発明のタンパク質Aをコードするポリヌクレオチドに対する s i RNA（small（short） interfering RNA）、
5 s h RNA（small（short） hairpin RNA）など）、本発明のタンパク質AをコードするRNAの一部を含有するリボザイムなども、上記タンパク質をコードする遺伝子の発現を抑制することができ、生体内における本発明のタンパク質AまたはそれをコードするDNAの機能を抑制することができるので、例えば、呼吸
10 器疾患〔例、慢性閉塞性肺疾患（慢性気管支炎、肺気腫）、びまん性汎細気管支炎、気管支喘息、嚢胞性線維症、過敏性肺炎、肺線維症など〕などの予防・治療剤として使用することができる。好ましくは、慢性閉塞性肺疾患などの予防・治療剤である。

二重鎖RNAは、公知の方法（例、Nature, 411巻, 494頁, 2001年）に準じて、
15 本発明のポリヌクレオチドの配列を基に設計して製造することができる。

リボザイムは、公知の方法（例、TRENDS in Molecular Medicine, 7巻, 221頁, 2001年）に準じて、本発明のポリヌクレオチドの配列を基に設計して製造することができる。例えば、本発明のタンパク質AをコードするRNAの一部に公知のリボザイムを連結することによって製造することができる。本発明のタンパク質
20 AをコードするRNAの一部としては、公知のリボザイムによって切断され得る本発明のRNA上の切断部位に近接した部分（RNA断片）が挙げられる。

上記の二重鎖RNAまたはリボザイムを上記予防・治療剤として使用する場合、アンチセンスポリヌクレオチドと同様にして製剤化し、投与することができる。

（５）本発明の抗体を含有する医薬

25 本発明の抗体は、例えば呼吸器疾患〔例、慢性閉塞性肺疾患（慢性気管支炎、肺気腫）、びまん性汎細気管支炎、気管支喘息、嚢胞性線維症、過敏性肺炎、肺線維症など〕などの予防・治療剤として使用することができる。好ましくは、慢性閉塞性肺疾患などの予防・治療剤である。

本発明の抗体は、それ自体または適当な医薬組成物として投与することができ

る。上記投与に用いられる医薬組成物は、上記抗体またはその塩と薬理学的に許容され得る担体、希釈剤もしくは賦形剤とを含むものである。かかる組成物は、経口または非経口投与に適する剤形として提供される。

すなわち、例えば、経口投与のための組成物としては、固体または液体の剤形、
5 具体的には錠剤（糖衣錠、フィルムコーティング錠を含む）、丸剤、顆粒剤、散剤、カプセル剤（ソフトカプセル剤を含む）、シロップ剤、乳剤、懸濁剤などがあげられる。かかる組成物は公知の方法によって製造され、製剤分野において通常用いられる担体、希釈剤もしくは賦形剤を含有するものである。例えば、錠剤用の担体、賦形剤としては、乳糖、でんぷん、蔗糖、ステアリン酸マグネシウム
10 などが用いられる。

非経口投与のための組成物としては、例えば、注射剤、坐剤などが用いられ、注射剤は静脈注射剤、皮下注射剤、皮内注射剤、筋肉注射剤、点滴注射剤などの剤形を包含する。

かかる注射剤は、公知の方法に従って、例えば、上記抗体またはその塩を通常注射剤に用いられる無菌の水性もしくは油性液に溶解、懸濁または乳化することによって調製する。
15

注射用の水性液としては、例えば、生理食塩水、ブドウ糖やその他の補助薬を含む等張液などが用いられ、適当な溶解補助剤、例えば、アルコール（例、エタノール）、ポリアルコール（例、プロピレングリコール、ポリエチレングリコール）、非イオン界面活性剤〔例、ポリソルベート 80、HCO-50
20

（polyoxyethylene(50mol)adduct of hydrogenated castor oil）〕などと併用してもよい。油性液としては、例えば、ゴマ油、大豆油などが用いられ、溶解補助剤として安息香酸ベンジル、ベンジルアルコールなどを併用してもよい。調製された注射液は、通常、適当なアンプルに充填される。直腸投与に用いられる坐剤は、上記抗体またはその塩を通常の坐薬用基剤に混合することによって調製される。
25

上記の経口用または非経口用医薬組成物は、活性成分の投与量に適合するような投薬単位の剤形に調製されることが好都合である。かかる投薬単位の剤形としては、錠剤、丸剤、カプセル剤、注射剤（アンプル）、坐剤などが例示され、そ

それぞれの投薬単位剤形当たり通常5～500mg、とりわけ注射剤では5～100mg、その他の剤形では10～250mgの上記抗体が含有されていることが好ましい。

なお前記した各組成物は、上記抗体との配合により好ましくない相互作用を生じない限り他の活性成分を含有してもよい。

- 5 本発明の抗体を含有する上記疾患の予防・治療剤は低毒性であり、そのまま液剤として、または適当な剤型の医薬組成物として、ヒトまたは哺乳動物（例、ラット、ウサギ、ヒツジ、ブタ、ウシ、ネコ、イヌ、サルなど）に対して経口的または非経口的（例、静脈投与）に投与することができる。投与量は、投与対象、対象疾患、症状、投与ルートなどによっても異なるが、例えば、成人の肺気腫の
- 10 治療・予防のために使用する場合には、本発明の抗体を1回量として、通常0.01～20mg/kg体重程度、好ましくは0.1～10mg/kg体重程度、さらに好ましくは0.1～5mg/kg体重程度を、1日1～5回程度、好ましくは1日1～3回程度、注射剤として投与するのが好都合である。他の非経口投与および経口投与の場合もこれに準ずる量を投与することができる。症状が特に重い場合には、その症状に応じて増量し
- 15 てもよい。

また、本発明の抗体は、例えば、呼吸器疾患〔例、慢性閉塞性肺疾患（慢性気管支炎、肺気腫）、びまん性汎細気管支炎、気管支喘息、嚢胞性線維症、過敏性肺炎、肺線維症など〕などの診断薬としても有用である。

（6）本発明のタンパク質が関与する疾患の予防・治療剤

- 20 本発明のタンパク質Bは、慢性閉塞性肺疾患の進展に伴い、肺で発現が減少する。本発明のタンパク質Bまたはそれをコードするポリヌクレオチドに異常があったり、欠損している場合には、例えば、呼吸器疾患〔例、慢性閉塞性肺疾患（慢性気管支炎、肺気腫）、びまん性汎細気管支炎、気管支喘息、嚢胞性線維症、過敏性肺炎、肺線維症など〕などとなる可能性が高い。従って、本発明のタンパク質Bまたはそれをコードするポリヌクレオチドは、例えば、呼吸器疾患〔例、慢性閉塞性肺疾患（慢性気管支炎、肺気腫）、びまん性汎細気管支炎、気管支喘息、嚢胞性線維症、過敏性肺炎、肺線維症など〕などの予防・治療剤として使用
- 25 することができる。

本発明のタンパク質Bまたはそれをコードするポリヌクレオチドは、例えば、

生体内において本発明のタンパク質Bまたはそれをコードするポリヌクレオチドが減少あるいは欠損している患者がいる場合に、（イ）上記ポリヌクレオチドを該患者に投与し、生体内で本発明のタンパク質Bを発現させることによって、

- （ロ）細胞に上記ポリヌクレオチドを挿入し、本発明のタンパク質Bを発現させた後に、該細胞を患者に移植することによって、または（ハ）本発明のタンパク質Bを該患者に投与することなどによって、該患者における本発明のタンパク質Bの役割を十分に、あるいは正常に発揮させることができる。

- 上記ポリヌクレオチド（例、DNA）を上記の予防・治療剤として使用する場合は、該DNAを単独あるいはレトロウイルスベクター、アデノウイルスベクター、アデノウイルスアソシエーテッドウイルスベクターなどの適当なベクターに挿入した後、常套手段に従って、ヒトまたは温血動物に投与することができる。本発明のDNAは、そのままで、あるいは摂取促進のための補助剤などの生理学的に認められる担体とともに製剤化し、遺伝子銃やハイドロゲルカテーテルのようなカテーテルによって投与できる。

- 本発明のタンパク質Bを上記の予防・治療剤として使用する場合は、少なくとも90%、好ましくは95%以上、より好ましくは98%以上、さらに好ましくは99%以上に精製されたものを使用するのが好ましい。

- 本発明のタンパク質Bは、例えば、必要に応じて糖衣を施した錠剤、カプセル剤、エリキシル剤、マイクロカプセル剤などとして経口的に、あるいは水もしくはそれ以外の薬学的に許容し得る液との無菌性溶液、または懸濁液剤などの注射剤の形で非経口的（好ましくは皮下投与）に使用できる。例えば、本発明のタンパク質Bを、生理学的に認められる担体、香味剤、賦形剤、ベヒクル、防腐剤、安定剤、結合剤などとともに一般に認められた製剤実施に要求される単位用量形態で混和することによって製造することができる。これら製剤における有効成分量は指示された範囲の適当な用量が得られるようにするものである。

上記ポリペプチド（例、DNA）が挿入されたベクターも上記と同様に製剤化され、通常、非経口的に使用される。

このようにして得られる製剤は、安全で低毒性であるので、例えば、ヒトまたは温血動物（例えば、ラット、マウス、モルモット、ウサギ、トリ、ヒツジ、ブ

タ、ウシ、ウマ、ネコ、イヌ、サル、など）に対して投与することができる。

本発明のタンパク質Bの投与量は、対象疾患、投与対象、投与ルートなどにより差異はあるが、例えば、肺気腫の治療の目的で本発明のタンパク質Bを非経口投与する場合、一般的に成人（体重60kgとして）においては、一日につき該タン

5 パク質Bを約0.1～100mg、好ましくは約1.0～50mg、より好ましくは約1.0～20mg投与する。他の動物の場合も、体重60kgあたりに換算した量を投与することができる。

（7）本発明の「コレステロール水酸化活性を調節する作用を有する化合物またはその塩を含有してなる呼吸器疾患の予防・治療剤」について

- 10 「コレステロール水酸化活性を調節する作用を有する化合物」は、コレステロール水酸化活性を調節する作用を有する化合物（例、ペプチド、タンパク質、抗体、非ペプチド性化合物、合成化合物、発酵生産物、細胞抽出液、植物抽出液、動物組織抽出液、血漿など）であればいかなるものでもよく、例えば、呼吸器疾患
- 15 〔例、慢性閉塞性肺疾患（慢性気管支炎、肺気腫）、びまん性汎細気管支炎、気管支喘息、嚢胞性線維症、過敏性肺炎、肺線維症など〕などの予防・治療剤として使用することができる。好ましくは、慢性閉塞性肺疾患などの予防・治療剤である。

該予防・治療剤は、上記と同様にして製造される。

（8）DNA転移動物

- 20 本発明は、外来性の本発明のタンパク質をコードするDNA（以下、本発明の外来性DNAと略記する）またはその変異DNA（本発明の外来性変異DNAと略記する場合がある）を有する非ヒト哺乳動物を提供する。

すなわち、本発明は、

- 1）本発明の外来性DNAまたはその変異DNAを有する非ヒト哺乳動物、
- 25 2）非ヒト哺乳動物がゲッ歯動物である第1）記載の動物、
- 3）ゲッ歯動物がマウスまたはラットである第2）記載の動物、および
- 4）本発明の外来性DNAまたはその変異DNAを含有し、哺乳動物において発現しうる組換えベクターを提供するものである。

本発明の外来性DNAまたはその変異DNAを有する非ヒト哺乳動物（以下、

本発明のDNA転移動物と略記する)は、未受精卵、受精卵、精子およびその始原細胞を含む胚芽細胞などに対して、好ましくは、非ヒト哺乳動物の発生における胚発生の段階(さらに好ましくは、単細胞または受精卵細胞の段階でかつ一般に8細胞期以前)に、リン酸カルシウム法、電気パルス法、リポフェクション法、凝集法、マイクロインジェクション法、パーティクルガン法、DEAEーデキストラン法などにより目的とするDNAを転移することによって作出することができる。また、該DNA転移方法により、体細胞、生体の臓器、組織細胞などに目的とする本発明の外来性DNAを転移し、細胞培養、組織培養などに利用することもでき、さらに、これら細胞を上述の胚芽細胞と自体公知の細胞融合法により融合させることにより本発明のDNA転移動物を作成することもできる。

非ヒト哺乳動物としては、例えば、ウシ、ブタ、ヒツジ、ヤギ、ウサギ、イヌ、ネコ、モルモット、ハムスター、マウス、ラットなどが用いられる。なかでも、病体動物モデル系の作成の面から個体発生および生物サイクルが比較的短く、また、繁殖が容易なゲッ歯動物、とりわけマウス(例えば、純系として、C57BL/6系統、DBA2系統など、交雑系として、B6C3F₁系統、BDF₁系統、B6D2F₁系統、BALB/c系統、ICR系統など)またはラット(例えば、Wistar, SDなど)などが好ましい。

哺乳動物において発現しうる組換えベクターにおける「哺乳動物」としては、上記の非ヒト哺乳動物の他にヒトなどがあげられる。

本発明の外来性DNAとは、非ヒト哺乳動物が本来有している本発明のDNAではなく、いったん哺乳動物から単離・抽出された本発明のDNAをいう。

本発明の変異DNAとしては、元の本発明のDNAの塩基配列に変異(例えば、突然変異など)が生じたもの、具体的には、塩基の付加、欠損、他の塩基への置換などが生じたDNAなどが用いられ、また、異常DNAも含まれる。

該異常DNAとしては、異常な本発明のタンパク質を発現させるDNAを意味し、例えば、正常な本発明のタンパク質の機能を抑制するタンパク質を発現させるDNAなどが用いられる。

本発明の外来性DNAは、対象とする動物と同種あるいは異種のどちらの哺乳動物由来のものであってもよい。本発明のDNAを対象動物に転移させるにあた

っては、該DNAを動物細胞で発現させうるプロモーターの下流に結合したDNAコンストラクトとして用いるのが一般に有利である。例えば、本発明のヒトDNAを転移させる場合、これと相同性が高い本発明のDNAを有する各種哺乳動物（例えば、ウサギ、イヌ、ネコ、モルモット、ハムスター、ラット、マウスなど）由来のDNAを発現させうる各種プロモーターの下流に、本発明のヒトDNAを結合したDNAコンストラクト（例、ベクターなど）を対象哺乳動物の受精卵、例えば、マウス受精卵へマイクロインジェクションすることによって本発明のDNAを高発現するDNA転移哺乳動物を作出することができる。

本発明のタンパク質の発現ベクターとしては、大腸菌由来のプラスミド、枯草菌由来のプラスミド、酵母由来のプラスミド、 λ ファージなどのバクテリオファージ、モロニー白血病ウイルスなどのレトロウイルス、ワクシニアウイルスまたはバキュロウイルスなどの動物ウイルスなどが用いられる。なかでも、大腸菌由来のプラスミド、枯草菌由来のプラスミドまたは酵母由来のプラスミドなどが好ましく用いられる。

上記のDNA発現調節を行なうプロモーターとしては、例えば、i) ウィルス（例、シミアンウイルス、サイトメガロウイルス、モロニー白血病ウイルス、JCウイルス、乳がんウイルス、ポリオウイルスなど）に由来するDNAのプロモーター、ii) 各種哺乳動物（ヒト、ウサギ、イヌ、ネコ、モルモット、ハムスター、ラット、マウスなど）由来のプロモーター、例えば、アルブミン、インスリンII、ウロプラキンII、エラスターゼ、エリスロポエチン、エンドセリン、筋クレアチンキナーゼ、グリア線維性酸性タンパク質、グルタチオンS-トランスフェラーゼ、血小板由来成長因子 β 、ケラチンK1、K10およびK14、コラーゲンI型およびII型、サイクリックAMP依存タンパク質キナーゼ β 、サブリユニット、ジストロフィン、酒石酸抵抗性アルカリフォスファターゼ、心房ナトリウム利尿性因子、内皮レセプターチロシンキナーゼ（一般にTie2と略される）、ナトリウムカリウムアデノシン3リン酸化酵素（Na⁺, K⁺-ATPase）、ニューロフィラメント軽鎖、メタロチオネインIおよびIIA、メタロプロテイナーゼ1組織インヒビター、MHCクラスI抗原（H-2L）、H-ras、レニン、ドーパミン β -水酸化酵素、甲状腺ペルオキシダーゼ（TPO）、

ペプチド鎖延長因子 1 α (EF-1 α)、 β アクチン、 α および β ミオシン重鎖、ミオシン軽鎖 1 および 2、ミエリン基礎タンパク質、チログロブリン、Thy-1、免疫グロブリン、H鎖可変部 (VNP)、血清アミロイド P コンポーネント、ミオグロビン、トロポニン C、平滑筋 α アクチン、プレプロエンケファリン A、
5 バソプレシンなどのプロモーターなどが用いられる。なかでも、全身で高発現することが可能なサイトメガロウィルスプロモーター、ヒトペプチド鎖延長因子 1 α (EF-1 α) のプロモーター、ヒトおよびニワトリ β アクチンプロモーターなどが好適である。

上記ベクターは、DNA 転移哺乳動物において目的とするメッセンジャー RNA
10 A の転写を終結する配列 (一般にターミネターと呼ばれる) を有していることが好ましく、例えば、ウィルス由来および各種哺乳動物由来の各 DNA の配列を用いることができ、好ましくは、シミアンウィルスの SV40 ターミネターなどが用いられる。

その他、目的とする外来性 DNA をさらに高発現させる目的で各 DNA のスプライシングシグナル、エンハンサー領域、真核 DNA のイントロンの一部などを
15 プロモーター領域の 5' 上流、プロモーター領域と翻訳領域間あるいは翻訳領域の 3' 下流 に連結することも目的により可能である。

正常な本発明のタンパク質の翻訳領域は、ヒトまたは各種哺乳動物 (例えば、ウサギ、イヌ、ネコ、モルモット、ハムスター、ラット、マウスなど) 由来の肝臓、腎臓、甲状腺細胞、線維芽細胞由来 DNA および市販の各種ゲノム DNA ライブラリーよりゲノム DNA の全てあるいは一部として、または肝臓、腎臓、甲状腺細胞、線維芽細胞由来 RNA より公知の方法により調製された相補 DNA を原料として取得することが出来る。また、外来性の異常 DNA は、上記の細胞または組織より得られた正常なタンパク質の翻訳領域を点突然変異誘発法により変
20 異した翻訳領域を作製することができる。

該翻訳領域は転移動物において発現しうる DNA コンストラクトとして、前記のプロモーターの下流および所望により転写終結部位の上流に連結させる通常の DNA 工学的手法により作製することができる。

受精卵細胞段階における本発明の外来性 DNA の転移は、対象哺乳動物の胚芽

細胞および体細胞のすべてに存在するように確保される。DNA転移後の作出動物の胚芽細胞において、本発明の外来性DNAが存在することは、作出動物の後代がすべて、その胚芽細胞および体細胞のすべてに本発明の外来性DNAを保持することを意味する。本発明の外来性DNAを受け継いだこの種の動物の子孫は

5 その胚芽細胞および体細胞のすべてに本発明の外来性DNAを有する。

本発明の外来性正常DNAを転移させた非ヒト哺乳動物は、交配により外来性DNAを安定に保持することを確認して、該DNA保有動物として通常の飼育環境で継代飼育することが出来る。

受精卵細胞段階における本発明の外来性DNAの転移は、対象哺乳動物の胚芽

10 細胞および体細胞の全てに過剰に存在するように確保される。DNA転移後の作出動物の胚芽細胞において本発明の外来性DNAが過剰に存在することは、作出動物の子孫が全てその胚芽細胞および体細胞の全てに本発明の外来性DNAを過剰に有することを意味する。本発明の外来性DNAを受け継いだこの種の動物の子孫はその胚芽細胞および体細胞の全てに本発明の外来性DNAを過剰に有する。

15 導入DNAを相同染色体の両方に持つホモザイゴート動物を取得し、この雌雄の動物を交配することによりすべての子孫が該DNAを過剰に有するように繁殖継代することができる。

本発明の正常DNAを有する非ヒト哺乳動物は、本発明の正常DNAが高発現させられており、内在性の正常DNAの機能を促進することにより最終的に本発

20 明のタンパク質の機能亢進症を発症することがあり、その病態モデル動物として利用することができる。例えば、本発明の正常DNA転移動物を用いて、本発明のタンパク質の機能亢進症や、本発明のタンパク質が関連する疾患の病態機序の解明およびこれらの疾患の治療方法の検討を行なうことが可能である。

また、本発明の外来性正常DNAを転移させた哺乳動物は、遊離した本発明の

25 タンパク質の増加または減少症状を有することから、例えば呼吸器疾患〔例、慢性閉塞性肺疾患（慢性気管支炎、肺気腫）、びまん性汎細気管支炎、気管支喘息、嚢胞性線維症、過敏性肺炎、肺線維症など〕などの予防・治療剤のスクリーニング試験にも利用可能である。

一方、本発明の外来性異常DNAを有する非ヒト哺乳動物は、交配により外来

性DNAを安定に保持することを確認して該DNA保有動物として通常の飼育環境で継代飼育することが出来る。さらに、目的とする外来DNAを前述のプラスミドに組み込んで原料として用いることができる。プロモーターとのDNAコンストラクトは、通常のDNA工学的手法によって作製することができる。受精卵細胞段階における本発明の異常DNAの転移は、対象哺乳動物の胚芽細胞および体細胞の全てに存在するように確保される。DNA転移後の作出動物の胚芽細胞において本発明の異常DNAが存在することは、作出動物の子孫が全てその胚芽細胞および体細胞の全てに本発明の異常DNAを有することを意味する。本発明の外来性DNAを受け継いだこの種の動物の子孫は、その胚芽細胞および体細胞の全てに本発明の異常DNAを有する。導入DNAを相同染色体の両方に持つホモザイゴート動物を取得し、この雌雄の動物を交配することによりすべての子孫が該DNAを有するように繁殖継代することができる。

本発明の異常DNAを有する非ヒト哺乳動物は、本発明の異常DNAが高発現させられており、内在性の正常DNAの機能を阻害することにより最終的に本発明のタンパク質の機能不活性型不応症となることがあり、その病態モデル動物として利用することができる。例えば、本発明の異常DNA転移動物を用いて、本発明のタンパク質の機能不活性型不応症の病態機序の解明およびこの疾患を治療方法の検討を行なうことが可能である。

また、具体的な利用可能性としては、本発明の異常DNA高発現動物は、本発明のタンパク質の機能不活性型不応症における本発明の異常タンパク質による正常タンパク質の機能阻害（dominant negative作用）を解明するモデルとなる。

また、本発明の外来異常DNAを転移させた哺乳動物は、遊離した本発明のタンパク質の増加または減少症状を有することから、例えば呼吸器疾患〔例、慢性閉塞性肺疾患（慢性気管支炎、肺気腫）、びまん性汎細気管支炎、気管支喘息、嚢胞性線維症、過敏性肺炎、肺線維症など〕などの予防・治療剤のスクリーニング試験にも利用可能である。

また、上記2種類の本発明のDNA転移動物のその他の利用可能性として、例えば、

1) 組織培養のための細胞源としての使用、

2) 本発明のDNA転移動物の組織中のDNAもしくはRNAを直接分析するか、またはDNAにより発現されたペプチド組織を分析することによる、本発明のタンパク質により特異的に発現あるいは活性化するペプチドとの関連性についての解析、

5 3) DNAを有する組織の細胞を標準組織培養技術により培養し、これらを使用して、一般に培養困難な組織からの細胞の機能の研究、

4) 上記3) 記載の細胞を用いることによる細胞の機能を高めるような薬剤のスクリーニング、および

5) 本発明の変異タンパク質を単離精製およびその抗体作製などが考えられる。

10 さらに、本発明のDNA転移動物を用いて、本発明のタンパク質の機能不活性型不応症などを含む、本発明のタンパク質に関連する疾患の臨床症状を調べることができ、また、本発明のタンパク質に関連する疾患モデルの各臓器におけるより詳細な病理学的所見が得られ、新しい治療方法の開発、さらには、該疾患による二次的疾患の研究および治療に貢献することができる。

15 また、本発明のDNA転移動物から各臓器を取り出し、細切後、トリプシンなどのタンパク質分解酵素により、遊離したDNA転移細胞の取得、その培養またはその培養細胞の系統化を行なうことが可能である。さらに、本発明のタンパク質産生細胞の特定化、アポトーシス、分化あるいは増殖との関連性、またはそれらにおけるシグナル伝達機構を調べ、それらの異常を調べることなどができ、本
20 発明のタンパク質およびその作用解明のための有効な研究材料となる。

さらに、本発明のDNA転移動物を用いて、本発明のタンパク質の機能不活性型不応症を含む、本発明のタンパク質に関連する疾患の治療薬の開発を行なうために、上述の検査法および定量法などを用いて、有効で迅速な該疾患治療薬のスクリーニング法を提供することが可能となる。また、本発明のDNA転移動物
25 または本発明の外来性DNA発現ベクターを用いて、本発明のタンパク質が関連する疾患のDNA治療法を検討、開発することが可能である。

(9) ノックアウト動物

本発明は、本発明のDNAが不活性化された非ヒト哺乳動物胚幹細胞および本発明のDNA発現不全非ヒト哺乳動物を提供する。

すなわち、本発明は、

- 1) 本発明のDNAが不活性化された非ヒト哺乳動物胚幹細胞、
- 2) 該DNAがレポーター遺伝子（例、大腸菌由来の β -ガラクトシダーゼ遺伝子）を導入することにより不活性化された第1)項記載の胚幹細胞、
- 5 3) ネオマイシン耐性である第1)項記載の胚幹細胞、
- 4) 非ヒト哺乳動物がゲッ歯動物である第1)項記載の胚幹細胞、
- 5) ゲッ歯動物がマウスである第4)項記載の胚幹細胞、
- 6) 本発明のDNAが不活性化された該DNA発現不全非ヒト哺乳動物、
- 7) 該DNAがレポーター遺伝子（例、大腸菌由来の β -ガラクトシダーゼ遺伝子）を導入することにより不活性化され、該レポーター遺伝子が本発明のDNA
- 10 に対するプロモーターの制御下で発現しうる第6)項記載の非ヒト哺乳動物、
- 8) 非ヒト哺乳動物がゲッ歯動物である第6)項記載の非ヒト哺乳動物、
- 9) ゲッ歯動物がマウスである第8)項記載の非ヒト哺乳動物、および
- 10) 第7)項記載の動物に、試験化合物を投与し、レポーター遺伝子の発現を検出することを特徴とする本発明のDNAに対するプロモーター活性を促進または阻害する化合物またはその塩のスクリーニング方法を提供する。
- 15

本発明のDNAが不活性化された非ヒト哺乳動物胚幹細胞とは、該非ヒト哺乳動物が有する本発明のDNAに人為的に変異を加えることにより、DNAの発現能を抑制するか、もしくは該DNAがコードしている本発明のタンパク質の活性を

20 実質的に喪失させることにより、DNAが実質的に本発明のタンパク質の発現能を有さない（以下、本発明のノックアウトDNAと称することがある）非ヒト哺乳動物の胚幹細胞（以下、ES細胞と略記する）をいう。

非ヒト哺乳動物としては、前記と同様のものが用いられる。

本発明のDNAに人為的に変異を加える方法としては、例えば、遺伝子工学的

25 手法により該DNA配列の一部又は全部の削除、他DNAを挿入または置換させることによって行なうことができる。これらの変異により、例えば、コドンの読み取り枠をずらしたり、プロモーターあるいはエキソンの機能を破壊することにより本発明のノックアウトDNAを作製すればよい。

本発明のDNAが不活性化された非ヒト哺乳動物胚幹細胞（以下、本発明のD

NA不活性化ES細胞または本発明のノックアウトES細胞と略記する)の具体例としては、例えば、目的とする非ヒト哺乳動物が有する本発明のDNAを単離し、そのエキソン部分にネオマイシン耐性遺伝子、ハイグロマイシン耐性遺伝子を代表とする薬剤耐性遺伝子、あるいはlacZ (β-ガラクトシダーゼ遺伝子)、cat (クロラムフェニコールアセチルトランスフェラーゼ遺伝子)を代表とするレポーター遺伝子等を挿入することによりエキソンの機能を破壊するか、あるいはエキソン間のイントロン部分に遺伝子の転写を終結させるDNA配列(例えば、poly A付加シグナルなど)を挿入し、完全なメッセンジャーRNAを合成できなくすることによって、結果的に遺伝子を破壊するように構築したDNA配列を有するDNA鎖(以下、ターゲッティングベクターと略記する)を、例えば相同組換え法により該動物の染色体に導入し、得られたES細胞について本発明のDNA上あるいはその近傍のDNA配列をプローブとしたサザンハイブリダイゼーション解析あるいはターゲッティングベクター上のDNA配列とターゲッティングベクター作製に使用した本発明のDNA以外の近傍領域のDNA配列をプライマーとしたPCR法により解析し、本発明のノックアウトES細胞を選別することにより得ることができる。

また、相同組換え法等により本発明のDNAを不活化させる元のES細胞としては、例えば、前述のような既に樹立されたものを用いてもよく、また公知EvansとKaufmanの方法に準じて新しく樹立したものでもよい。例えば、マウスのES細胞の場合、現在、一般的には129系のES細胞が使用されているが、免疫学的背景がはっきりしていないので、これに代わる純系で免疫学的に遺伝的背景が明らかなES細胞を取得するなどの目的で例えば、C57BL/6マウスやC57BL/6の採卵数の少なさをDBA/2との交雑により改善したBDF₁マウス(C57BL/6とDBA/2とのF₁)を用いて樹立したものなども良好に用いる。BDF₁マウスは、採卵数が多く、かつ、卵が丈夫であるという利点に加えて、C57BL/6マウスを背景に持つので、これを用いて得られたES細胞は病態モデルマウスを作出したとき、C57BL/6マウスとバッククロスすることでその遺伝的背景をC57BL/6マウスに代えることが可能である点で有利に用い得る。

また、E S細胞を樹立する場合、一般には受精後3.5日目の胚盤胞を使用するが、これ以外に8細胞期胚を採卵し胚盤胞まで培養して用いることにより効率よく多数の初期胚を取得することができる。

5 また、雌雄いずれのE S細胞を用いてもよいが、通常雄のE S細胞の方が生殖系列キメラを作出するのに都合が良い。また、煩雑な培養の手間を削減するためにもできるだけ早く雌雄の判別を行なうことが望ましい。

E S細胞の雌雄の判定方法としては、例えば、PCR法によりY染色体上の性決定領域の遺伝子を増幅、検出する方法が、その1例としてあげることができる。この方法を使用すれば、従来、核型分析をするのに約 10^6 個の細胞数を要して
10 いたのに対して、1コロニー程度のE S細胞数(約50個)で済むので、培養初期におけるE S細胞の第一次セレクションを雌雄の判別で行なうことが可能であり、早期に雄細胞の選定を可能にしたことにより培養初期の手間は大幅に削減できる。

また、第二次セレクションとしては、例えば、Gーバンディング法による染色体数の確認等により行うことができる。得られるE S細胞の染色体数は正常数の
15 100%が望ましいが、樹立の際の物理的操作等の関係上困難な場合は、E S細胞の遺伝子をノックアウトした後、正常細胞(例えば、マウスでは染色体数が $2n=40$ である細胞)に再びクローニングすることが望ましい。

このようにして得られた胚幹細胞株は、通常その増殖性は大変良いが、個体発生できる能力を失いやすいので、注意深く継代培養することが必要である。例えば、STO繊維芽細胞のような適当なフィーダー細胞上でLIF(1~
20 10000U/ml)存在下に炭酸ガス培養器内(好ましくは、5%炭酸ガス、95%空気または5%酸素、5%炭酸ガス、90%空気)で約37℃で培養するなどの方法で培養し、継代時には、例えば、トリプシン/EDTA溶液(通常0.001~
25 0.5%トリプシン/0.1~5mM EDTA、好ましくは約0.1%トリプシン/1mM EDTA)処理により単細胞化し、新たに用意したフィーダー細胞上に播種する方法などがとられる。このような継代は、通常1~3日毎に行なうが、この際に細胞の観察を行い、形態的に異常な細胞が見受けられた場合はその培養細胞は放棄することが望まれる。

E S細胞は、適当な条件により、高密度に至るまで単層培養するか、または細胞集塊を形成するまで浮遊培養することにより、頭頂筋、内臓筋、心筋などの種々のタイプの細胞に分化させることが可能であり [M. J. Evans及びM. H. Kaufman, Nature 第292巻、154頁、1981年 ; G. R. Martin Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A. 第78巻、7634頁、1981年 ; T. C. Doetschman ら、ジャーナル・オブ・エンブリオロジー・アンド・エクスペリメンタル・モルフォロジー、第87巻、27頁、1985年]、本発明のE S細胞を分化させて得られる本発明のDNA発現不全細胞は、インビトロにおける本発明のタンパク質の細胞生物学的検討において有用である。

- 10 本発明のDNA発現不全非ヒト哺乳動物は、該動物のmRNA量を公知方法を用いて測定して間接的にその発現量を比較することにより、正常動物と区別することが可能である。

該非ヒト哺乳動物としては、前記と同様のものが用いられる。

- 15 本発明のDNA発現不全非ヒト哺乳動物は、例えば、前述のようにして作製したターゲッティングベクターをマウス胚幹細胞またはマウス卵細胞に導入し、導入によりターゲッティングベクターの本発明のDNAが不活性化されたDNA配列が遺伝子相同組換えにより、マウス胚幹細胞またはマウス卵細胞の染色体上の本発明のDNAと入れ換わる相同組換えをさせることにより、本発明のDNAをノックアウトさせることができる。

- 20 本発明のDNAがノックアウトされた細胞は、本発明のDNA上またはその近傍のDNA配列をプローブとしたサザンハイブリダイゼーション解析またはターゲッティングベクター上のDNA配列と、ターゲッティングベクターに使用したマウス由来の本発明のDNA以外の近傍領域のDNA配列とをプライマーとしたPCR法による解析で判定することができる。非ヒト哺乳動物胚幹細胞を用いた
- 25 場合は、遺伝子相同組換えにより、本発明のDNAが不活性化された細胞株をクローニングし、その細胞を適当な時期、例えば、8細胞期の非ヒト哺乳動物胚または胚盤胞に注入し、作製したキメラ胚を偽妊娠させた該非ヒト哺乳動物の子宮に移植する。作出された動物は正常な本発明のDNA座をもつ細胞と人為的に変異した本発明のDNA座をもつ細胞との両者から構成されるキメラ動物である。

該キメラ動物の生殖細胞の一部が変異した本発明のDNA座をもつ場合、このようなキメラ個体と正常個体を交配することにより得られた個体群より、全ての組織が人為的に変異を加えた本発明のDNA座をもつ細胞で構成された個体を、例えば、コートカラーの判定等により選別することにより得られる。このようにして得られた個体は、通常、本発明のタンパク質のヘテロ発現不全個体であり、

5 本発明のタンパク質のヘテロ発現不全個体同志を交配し、それらの産仔から本発明のタンパク質のホモ発現不全個体を得ることができる。

卵細胞を使用する場合は、例えば、卵細胞核内にマイクロインジェクション法でDNA溶液を注入することによりターゲッティングベクターを染色体内に導入したトランスジェニック非ヒト哺乳動物を得ることができ、これらのトランスジェニック非ヒト哺乳動物に比べて、遺伝子相同組換えにより本発明のDNA座に変異のあるものを選択することにより得られる。

10

このようにして本発明のDNAがノックアウトされている個体は、交配により得られた動物個体も該DNAがノックアウトされていることを確認して通常の飼育環境で飼育継代を行なうことができる。

15

さらに、生殖系列の取得および保持についても常法に従えばよい。すなわち、該不活化DNAの保有する雌雄の動物を交配することにより、該不活化DNAを相同染色体の両方に持つホモザイゴート動物を取得しうる。得られたホモザイゴート動物は、母親動物に対して、正常個体1，ホモザイゴート複数になるような状態で飼育することにより効率的に得ることができる。ヘテロザイゴート動物の雌雄を交配することにより、該不活化DNAを有するホモザイゴートおよびヘテロザイゴート動物を繁殖継代する。

20

本発明のDNAが不活性化された非ヒト哺乳動物胚幹細胞は、本発明のDNA発現不全非ヒト哺乳動物を作出する上で、非常に有用である。

また、本発明のDNA発現不全非ヒト哺乳動物は、本発明のタンパク質により誘導され得る種々の生物活性を欠失するため、本発明のタンパク質の生物活性の不活性化を原因とする疾病のモデルとなり得るので、これらの疾病の原因究明及び治療法の検討に有用である。

25

(9 a) 本発明のDNAの欠損や損傷などに起因する疾病に対して治療・予防

効果を有する化合物のスクリーニング方法

本発明のDNA発現不全非ヒト哺乳動物は、本発明のDNAの欠損や損傷などに起因する疾病に対して治療・予防効果を有する化合物のスクリーニングに用いることができる。

- 5 すなわち、本発明は、本発明のDNA発現不全非ヒト哺乳動物に試験化合物を投与し、該動物の変化を観察・測定することを特徴とする、本発明のDNAの欠損や損傷などに起因する疾病、例えば呼吸器疾患〔例、慢性閉塞性肺疾患（慢性気管支炎、肺気腫）、びまん性汎細気管支炎、気管支喘息、嚢胞性線維症、過敏性肺炎、肺線維症など〕などに対して治療・予防効果を有する化合物またはその塩のスクリーニング方法を提供する。

該スクリーニング方法において用いられる本発明のDNA発現不全非ヒト哺乳動物としては、前記と同様のものがあげられる。

- 15 試験化合物としては、例えば、ペプチド、タンパク質、抗体、非ペプチド性化合物、合成化合物、発酵生産物、細胞抽出液、植物抽出液、動物組織抽出液、血漿などがあげられ、これら化合物は新規な化合物であってもよいし、公知の化合物であってもよい。

具体的には、本発明のDNA発現不全非ヒト哺乳動物を、試験化合物で処理し、無処理の対照動物と比較し、該動物の各器官、組織、疾病の症状などの変化を指標として試験化合物の治療・予防効果を試験することができる。

- 20 試験動物を試験化合物で処理する方法としては、例えば、経口投与、静脈注射などが用いられ、試験動物の症状、試験化合物の性質などにあわせて適宜選択することができる。また、試験化合物の投与量は、投与方法、試験化合物の性質などにあわせて適宜選択することができる。

- 25 例えば呼吸器疾患〔例、慢性閉塞性肺疾患（慢性気管支炎、肺気腫）、びまん性汎細気管支炎、気管支喘息、嚢胞性線維症、過敏性肺炎、肺線維症など〕に対して治療・予防効果を有する化合物をスクリーニングする場合、本発明のDNA発現不全非ヒト哺乳動物に試験化合物を投与し、試験化合物非投与群と肺の気腫化の違いなどを上記組織で経時的に観察する。

該スクリーニング方法において、試験動物に試験化合物を投与した場合、該試

験動物の上記疾患症状が約10%以上、好ましくは約30%以上、より好ましくは約50%以上改善した場合、該試験化合物を上記の疾患に対して治療・予防効果を有する化合物として選択することができる。

5 該スクリーニング方法を用いて得られる化合物は、上記した試験化合物から選ばれた化合物であり、本発明のタンパク質の欠損や損傷などによって引き起こされる疾患に対して治療・予防効果を有するので、該疾患に対する安全で低毒性な予防・治療剤などの医薬として使用することができる。さらに、上記スクリーニングで得られた化合物から誘導される化合物も同様に用いることができる。

10 該スクリーニング方法で得られた化合物は塩を形成していてもよく、該化合物の塩としては、生理学的に許容される酸（例、無機酸、有機酸など）や塩基（例、アルカリ金属など）などとの塩が用いられ、とりわけ生理学的に許容される酸付加塩が好ましい。この様な塩としては、例えば、無機酸（例えば、塩酸、リン酸、臭化水素酸、硫酸など）との塩、あるいは有機酸（例えば、酢酸、ギ酸、プロピオン酸、フマル酸、マレイン酸、コハク酸、酒石酸、クエン酸、リンゴ酸、蔞酸、安息香酸、メタンスルホン酸、ベンゼンスルホン酸など）との塩などが用いられる。

該スクリーニング方法で得られた化合物またはその塩を含有する医薬は、前記した本発明のタンパク質を含有する医薬と同様にして製造することができる。

20 このようにして得られる製剤は、安全で低毒性であるので、例えば、ヒトまたは哺乳動物（例えば、ラット、マウス、モルモット、ウサギ、ヒツジ、ブタ、ウシ、ウマ、ネコ、イヌ、サルなど）に対して投与することができる。

25 該化合物またはその塩の投与量は、対象疾患、投与対象、投与ルートなどにより差異はあるが、例えば、該化合物を経口投与する場合、一般的に成人（体重60kgとして）の肺気腫患者においては、一日につき該化合物を約0.1~100mg、好ましくは約1.0~50mg、より好ましくは約1.0~20mg投与する。非経口的に投与する場合は、該化合物の1回投与量は投与対象、対象疾患などによっても異なるが、例えば、該化合物を注射剤の形で通常成人（体重60kgとして）の肺気腫患者に投与する場合、一日につき該化合物を約0.01~30mg、好ましくは約0.1~20mg、より好ましくは約0.1~10程度を静脈注射により投与するのが好都合である。他の

動物の場合も、体重60kgあたりに換算した量を投与することができる。

(9b) 本発明のDNAに対するプロモーターの活性を促進または阻害する化合物をスクリーニング方法

5 本発明は、本発明のDNA発現不全非ヒト哺乳動物に、試験化合物を投与し、レポーター遺伝子の発現を検出することを特徴とする本発明のDNAに対するプロモーターの活性を促進または阻害する化合物またはその塩のスクリーニング方法を提供する。

10 上記スクリーニング方法において、本発明のDNA発現不全非ヒト哺乳動物としては、前記した本発明のDNA発現不全非ヒト哺乳動物の中でも、本発明のDNAがレポーター遺伝子を導入することにより不活性化され、該レポーター遺伝子が本発明のDNAに対するプロモーターの制御下で発現しうるものが用いられる。

試験化合物としては、前記と同様のものがあげられる。

15 レポーター遺伝子としては、前記と同様のものが用いられ、β-ガラクトシダーゼ遺伝子 (lacZ)、可溶性アルカリフォスファターゼ遺伝子またはルシフェラーゼ遺伝子などが好適である。

20 本発明のDNAをレポーター遺伝子で置換された本発明のDNA発現不全非ヒト哺乳動物では、レポーター遺伝子が本発明のDNAに対するプロモーターの支配下に存在するので、レポーター遺伝子がコードする物質の発現をトレースすることにより、プロモーターの活性を検出することができる。

25 例えば、本発明のタンパク質をコードするDNA領域の一部を大腸菌由来のβ-ガラクトシダーゼ遺伝子 (lacZ) で置換している場合、本来、本発明のタンパク質の発現する組織で、本発明のタンパク質の代わりにβ-ガラクトシダーゼが発現する。従って、例えば、5-ブロモ-4-クロロ-3-インドリル-β-ガラクトピラノシド (X-gal) のようなβ-ガラクトシダーゼの基質となる試薬を用いて染色することにより、簡便に本発明のタンパク質の動物生体内における発現状態を観察することができる。具体的には、本発明のタンパク質欠損マウスまたはその組織切片をグルタルアルデヒドなどで固定し、リン酸緩衝生理食塩液 (PBS) で洗浄後、X-galを含む染色液で、室温または37℃付近で、

約30分ないし1時間反応させた後、組織標本を1 mM EDTA/PBS溶液で洗淨することによって、 β -ガラクトシダーゼ反応を停止させ、呈色を観察すればよい。また、常法に従い、lacZをコードするmRNAを検出してもよい。

上記スクリーニング方法を用いて得られる化合物またはその塩は、上記した試験化合物から選ばれた化合物であり、本発明のDNAに対するプロモーター活性を促進または阻害する化合物である。

該スクリーニング方法で得られた化合物は塩を形成していてもよく、該化合物の塩としては、生理学的に許容される酸（例、無機酸など）や塩基（例、アルカリ金属など）などとの塩が用いられ、とりわけ生理学的に許容される酸付加塩が好ましい。この様な塩としては、例えば、無機酸（例えば、塩酸、リン酸、臭化水素酸、硫酸など）との塩、あるいは有機酸（例えば、酢酸、ギ酸、プロピオン酸、フマル酸、マレイン酸、コハク酸、酒石酸、クエン酸、リンゴ酸、蔞酸、安息香酸、メタンスルホン酸、ベンゼンスルホン酸など）との塩などが用いられる。

本発明のDNAに対するプロモーター活性を促進または阻害する化合物またはその塩は、本発明のタンパク質の発現の調節、該タンパク質の機能を調節することができるので、例えば呼吸器疾患〔例、慢性閉塞性肺疾患（慢性気管支炎、肺気腫）、びまん性汎細気管支炎、気管支喘息、嚢胞性線維症、過敏性肺炎、肺線維症など〕などの予防・治療剤として使用することができる。好ましくは、慢性閉塞性肺疾患などの予防・治療剤である。

さらに、上記スクリーニングで得られた化合物から誘導される化合物も同様に用いることができる。

該スクリーニング方法で得られた化合物またはその塩を含有する医薬は、前記した本発明のタンパク質またはその塩を含有する医薬と同様にして製造することができる。

このようにして得られる製剤は、安全で低毒性であるので、例えば、ヒトまたは哺乳動物（例えば、ラット、マウス、モルモット、ウサギ、ヒツジ、ブタ、ウシ、ウマ、ネコ、イヌ、サルなど）に対して投与することができる。

該化合物またはその塩の投与量は、対象疾患、投与対象、投与ルートなどにより差異はあるが、例えば、本発明のタンパク質AをコードするDNAに対するプ

ロモーター活性を阻害する化合物を経口投与する場合、一般的に成人（体重60kgとして）の肺気腫患者においては、一日につき該化合物を約0.1～100mg、好ましくは約1.0～50mg、より好ましくは約1.0～20mg投与する。非経口的に投与する場合は、該化合物の1回投与量は投与対象、対象疾患などによっても異なるが、例

5 えば、上記DNAに対するプロモーター活性を阻害する化合物を注射剤の形で通常成人（体重60kgとして）の肺気腫患者に投与する場合、一日につき該化合物を約0.01～30mg、好ましくは約0.1～20mg、より好ましくは約0.1～10mgを静脈注射により投与するのが好都合である。他の動物の場合も、60kg当たりに換算した量を投与することができる。

- 10 このように、本発明のDNA発現不全非ヒト哺乳動物は、本発明のDNAに対するプロモーターの活性を促進または阻害する化合物またはその塩をスクリーニングする上で極めて有用であり、本発明のDNA発現不全に起因する各種疾患の原因究明または予防・治療剤の開発に大きく貢献することができる。

- また、本発明のタンパク質のプロモーター領域を含有するDNAを使って、その下流に種々のタンパクをコードする遺伝子を連結し、これを動物の卵細胞に注入していわゆるトランスジェニック動物（遺伝子移入動物）を作成すれば、特異的にそのタンパク質を合成させ、その生体での作用を検討することも可能となる。さらに上記プロモーター部分に適当なレポーター遺伝子を結合させ、これが発現する
- 15 ような細胞株を樹立すれば、本発明のタンパク質そのものの体内での産生能力を特異的に促進もしくは抑制する作用を持つ低分子化合物の探索系として使用
- 20 できる。

- 本明細書において、塩基やアミノ酸などを略号で表示する場合、IUPAC-IUB Commission on Biochemical Nomenclature による略号あるいは当該分野における慣用略号に基づくものであり、その例を下記する。またアミノ酸に関し光学異
- 25 性体があり得る場合は、特に明示しなければL体を示すものとする。

DNA	: デオキシリボ核酸
cDNA	: 相補的デオキシリボ核酸
A	: アデニン
T	: チミン

	G	: グアニン
	C	: シトシン
	RNA	: リボ核酸
	mRNA	: メッセンジャーリボ核酸
5	dATP	: デオキシアデノシン三リン酸
	dTTP	: デオキシチミジン三リン酸
	dGTP	: デオキシグアノシン三リン酸
	dCTP	: デオキシシチジン三リン酸
	ATP	: アデノシン三リン酸
10	EDTA	: エチレンジアミン四酢酸
	SDS	: ドデシル硫酸ナトリウム
	Gly	: グリシン
	Ala	: アラニン
	Val	: バリン
15	Leu	: ロイシン
	Ile	: イソロイシン
	Ser	: セリン
	Thr	: スレオニン
	Cys	: システイン
20	Met	: メチオニン
	Glu	: グルタミン酸
	Asp	: アスパラギン酸
	Lys	: リジン
	Arg	: アルギニン
25	His	: ヒスチジン
	Phe	: フェニルアラニン
	Tyr	: チロシン
	Trp	: トリプトファン
	Pro	: プロリン

A s n : アスパラギン

G l n : グルタミン

p G l u : ピログルタミン酸

S e c : セレノシステイン (selenocysteine)

5

また、本明細書中で繁用される置換基、保護基および試薬を下記の記号で表記する。

M e : メチル基

E t : エチル基

10 B u : ブチル基

P h : フェニル基

T C : チアゾリジン-4 (R) -カルボキサミド基

T o s : p-トルエンスルフォニル

C H O : ホルミル

15 B z l : ベンジル

C l₂-Bz l : 2, 6-ジクロロベンジル

B o m : ベンジルオキシメチル

Z : ベンジルオキシカルボニル

C l - Z : 2-クロロベンジルオキシカルボニル

20 B r - Z : 2-ブロモベンジルオキシカルボニル

B o c : t-ブトキシカルボニル

D N P : ジニトロフェニル

T r t : トリチル

B u m : t-ブトキシメチル

25 F m o c : N-9-フルオレニルメトキシカルボニル

H O B t : 1-ヒドロキシベンズトリアゾール

H O O B t : 3, 4-ジヒドロ-3-ヒドロキシ-4-オキソ-
1, 2, 3-ベンゾトリアジン

H O N B : 1-ヒドロキシ-5-ノルボルネン-2, 3-ジカルボキシイミド

D C C : N, N' - ジシクロヘキシルカルボジイミド

本願明細書の配列表の配列番号は、以下の配列を示す。

〔配列番号： 1 〕

C H 2 5 H の塩基配列を示す。

5 〔配列番号： 2 〕

配列番号： 1 で表される塩基配列から翻訳されるタンパク質のアミノ酸配列を示す。

〔配列番号： 3 〕

P L A B の塩基配列を示す。

10 〔配列番号： 4 〕

配列番号： 3 で表される塩基配列から翻訳されるタンパク質のアミノ酸配列を示す。

〔配列番号： 5 〕

C S F 3 の塩基配列を示す。

15 〔配列番号： 6 〕

配列番号： 5 で表される塩基配列から翻訳されるタンパク質のアミノ酸配列を示す。

〔配列番号： 7 〕

R H O 6 の塩基配列を示す。

20 〔配列番号： 8 〕

配列番号： 7 で表される塩基配列から翻訳されるタンパク質のアミノ酸配列を示す。

〔配列番号： 9 〕

S F N の塩基配列を示す。

25 〔配列番号： 1 0 〕

配列番号： 9 で表される塩基配列から翻訳されるタンパク質のアミノ酸配列を示す。

〔配列番号： 1 1 〕

S S B 1 の塩基配列を示す。

〔配列番号：1 2〕

配列番号：1 1 で表される塩基配列から翻訳されるタンパク質のアミノ酸配列を示す。

〔配列番号：1 3〕

- 5 T N F A I P 3 の塩基配列を示す。

〔配列番号：1 4〕

配列番号：1 3 で表される塩基配列から翻訳されるタンパク質のアミノ酸配列を示す。

〔配列番号：1 5〕

- 10 T N F A I P 6 の塩基配列を示す。

〔配列番号：1 6〕

配列番号：1 5 で表される塩基配列から翻訳されるタンパク質のアミノ酸配列を示す。

〔配列番号：1 7〕

- 15 I E R 3 の塩基配列を示す。

〔配列番号：1 8〕

配列番号：1 7 で表される塩基配列から翻訳されるタンパク質のアミノ酸配列を示す。

〔配列番号：1 9〕

- 20 G A D D 4 5 A の塩基配列を示す。

〔配列番号：2 0〕

配列番号：2 1 で表される塩基配列から翻訳されるタンパク質のアミノ酸配列を示す。

〔配列番号：2 1〕

- 25 G A D D 4 5 B の塩基配列を示す。

〔配列番号：2 2〕

配列番号：2 1 で表される塩基配列から翻訳されるタンパク質のアミノ酸配列を示す。

〔配列番号：2 3〕

I L 1 R Nの塩基配列を示す。

〔配列番号：24〕

配列番号：23で表される塩基配列から翻訳されるタンパク質のアミノ酸配列を示す。

5 〔配列番号：25〕

S O C S 2の塩基配列を示す。

〔配列番号：26〕

配列番号：25で表される塩基配列から翻訳されるタンパク質のアミノ酸配列を示す。

10 〔配列番号：27〕

S O C S 3の塩基配列を示す。

〔配列番号：28〕

配列番号：27で表される塩基配列から翻訳されるタンパク質のアミノ酸配列を示す。

15 〔配列番号：29〕

M M P 1 9の塩基配列を示す。

〔配列番号：30〕

配列番号：29で表される塩基配列から翻訳されるタンパク質のアミノ酸配列を示す。

20 〔配列番号：31〕

D U S P 2の塩基配列を示す。

〔配列番号：32〕

配列番号：31で表される塩基配列から翻訳されるタンパク質のアミノ酸配列を示す。

25 〔配列番号：33〕

D U S P 5の塩基配列を示す。

〔配列番号：34〕

配列番号：33で表される塩基配列から翻訳されるタンパク質のアミノ酸配列を示す。

[配列番号：35]

STC1の塩基配列を示す。

[配列番号：36]

5 配列番号：35で表される塩基配列から翻訳されるタンパク質のアミノ酸配列を示す。

[配列番号：37]

LDLRの塩基配列を示す。

[配列番号：38]

10 配列番号：37で表される塩基配列から翻訳されるタンパク質のアミノ酸配列を示す。

[配列番号：39]

TNFRSF10Bの塩基配列を示す。

[配列番号：40]

15 配列番号：39で表される塩基配列から翻訳されるタンパク質のアミノ酸配列を示す。

[配列番号：41]

TNFRSF12Aの塩基配列を示す。

[配列番号：42]

20 配列番号：41で表される塩基配列から翻訳されるタンパク質のアミノ酸配列を示す。

[配列番号：43]

MAP3K8の塩基配列を示す。

[配列番号：44]

25 配列番号：43で表される塩基配列から翻訳されるタンパク質のアミノ酸配列を示す。

[配列番号：45]

EGR1の塩基配列を示す。

[配列番号：46]

配列番号：45で表される塩基配列から翻訳されるタンパク質のアミノ酸配列

を示す。

〔配列番号：47〕

EGR3の塩基配列を示す。

〔配列番号：48〕

- 5 配列番号：47で表される塩基配列から翻訳されるタンパク質のアミノ酸配列を示す。

〔配列番号：49〕

ADAMTS1の塩基配列を示す。

〔配列番号：50〕

- 10 配列番号：49で表される塩基配列から翻訳されるタンパク質のアミノ酸配列を示す。

〔配列番号：51〕

TFPI2の塩基配列を示す。

〔配列番号：52〕

- 15 配列番号：51で表される塩基配列から翻訳されるタンパク質のアミノ酸配列を示す。

〔配列番号：53〕

OSMの塩基配列を示す。

〔配列番号：54〕

- 20 配列番号：53で表される塩基配列から翻訳されるタンパク質のアミノ酸配列を示す。

〔配列番号：55〕

TNCの塩基配列を示す。

〔配列番号：56〕

- 25 配列番号：55で表される塩基配列から翻訳されるタンパク質のアミノ酸配列を示す。

〔配列番号：57〕

EDG3の塩基配列を示す。

〔配列番号：58〕

配列番号：57で表される塩基配列から翻訳されるタンパク質のアミノ酸配列を示す。

〔配列番号：59〕

GPR73L1の塩基配列を示す。

5 〔配列番号：60〕

配列番号：59で表される塩基配列から翻訳されるタンパク質のアミノ酸配列を示す。

〔配列番号：61〕

SFRP2の塩基配列を示す。

10 〔配列番号：62〕

配列番号：61で表される塩基配列から翻訳されるタンパク質のアミノ酸配列を示す。

〔配列番号：63〕

HIMAP2の塩基配列を示す。

15 〔配列番号：64〕

配列番号：63で表される塩基配列から翻訳されるタンパク質のアミノ酸配列を示す。

〔配列番号：65〕

SSTR1の塩基配列を示す。

20 〔配列番号：66〕

配列番号：65で表される塩基配列から翻訳されるタンパク質のアミノ酸配列を示す。

〔配列番号：67〕

CH25H遺伝子発現量検出に用いたプライマー1の塩基配列を示す。

25 〔配列番号：68〕

CH25H遺伝子発現量検出に用いたプライマー2の塩基配列を示す。

〔配列番号：69〕

実施例5で用いたプライマー3の塩基配列を示す。

〔配列番号：70〕

実施例 5 で用いたプライマー 4 の塩基配列を示す。

[配列番号： 7 1]

実施例 5 で用いたプライマー 5 の塩基配列を示す。

[配列番号： 7 2]

5 実施例 5 で用いたプライマー 6 の塩基配列を示す。

[配列番号： 7 3]

実施例 5 で用いた抗原ペプチドのアミノ酸配列を示す。

実 施 例

10 以下において、実施例により本発明をより具体的にするが、この発明はこれらに限定されるものではない。

実施例 1

(1) COPD併発肺がん患者からの肺切除サンプルの取得

15 肺切除を必要とされた肺がん患者より、肺切除手術において切り出された肺サンプルを研究材料として提供を受けた。肺サンプルの提供にあたっては、東北大学倫理委員会の承認および患者からのインフォームド・コンセントを得た。

COPDの診断にあたっては、患者の肺活量 (VC (L))、%肺活量 (%VC)、努力肺活量 (FVC (L))、%努力肺活量 (%FVC)、一秒量 (FEV₁ (L))、%一秒量 (%FEV₁)、一秒率 (%) (FEV₁/FVC (%))、全排気量 (TLC (L))、%全排気量 (%TLC)、機能的残気量 (FRC (L))、%機能的残気量 (%FRC)、残気量 (RC (L))、%残気量 (%RV)、残気率 (RV/TLC (%))、CO拡散能力 (DLCO)、%CO肺拡散能力 (%DLCO)、肺胞換気量 (DLCO/VA)、動脈血酸素分圧 (PaO₂)、動脈血二酸化炭素分圧 (PaCO₂)、重炭酸イオン (HCO₃⁻)、機能的残気率 (FRC/TLC (%)) を測定し、FEV₁/FVC<70%かつ%FEV₁□80% を示す患者を軽症 (stage I) COPD、FEV₁/FVC<70%かつ50%<%FEV₁<80% を示す患者
20 を中等度 (stage IIA) COPD、FEV₁/FVC<70%かつ30%<%FEV₁<50% を示す患者を中等度 (stage IIB) COPDと診断した。

また、FEV₁/FVC≥70%を示し、慢性の咳および痰などの症状を有さない肺がん患者をCOPDではない (non-COPD) と診断した。

さらに喫煙歴を調査し、喫煙歴のない患者をnon-smoker、過去に喫煙歴のある

患者をex-smoker、現在も喫煙している患者をsmokerとした。

肺がん患者を、non-COPDかつno-smoker群 (NN群, 12例)、non-COPDかつex-smoker群 (NE群, 6例)、non-COPDかつsmoker群 (NS群, 5例)、stage I COPD群 (CE1群, 7例)、stage IIA COPD群 (CE2A群, 6例)、stage IIB COPD群 (CE2B群, 2例) に分類した。

(2) COPD患者肺組織で発現変動する遺伝子の探索

COPD患者肺組織で特異的に発現変動している遺伝子を明らかにするため、COPD併発肺がん患者肺摘出手術後の肺組織サンプルを液体窒素中で凍結させ、凍結組織破砕装置で粉碎した後に、その湿重量の10倍量に相当するIsogen (ニッポンジーン社製) に浸し、添付のプロトコールに従ってtotal RNA を調製した。total RNAを調製した全サンプルのうち、NN群 (5例)、NE群 (3例)、NS群 (2例)、CE1群 (3例)、CE2A群 (2例) のtotal RNAを材料とし、計15サンプルについてoligonucleotide microarray (Human Genome U133A, U133B; Affymetrix社) を用いて遺伝子発現解析を行った。実験方法は、Affymetrix社の実験手引き書 (Expression analysis technical manual) に従った。

各遺伝子の発現値は、各oligonucleotide microarrayの全遺伝子の発現量の中央値を1とした場合の発現量として表し、群間で平均値をとり、その数値を遺伝子発現値として各群間で比較した。

COPDでの遺伝子発現変動率 (COPD/non) を以下の式より算出し、結果を、表1、表2 および表3 に示す。

$$\text{COPD/non} = \frac{\frac{(\text{CE1群 (3例) 遺伝子発現値} + \text{CE2A群 (2例) 遺伝子発現値})}{5}}{\frac{(\text{NN群 (5例) 遺伝子発現値} + \text{NE群 (3例) 遺伝子発現値} + \text{NS群 (2例) 遺伝子発現値})}{10}}$$

表 1

遺伝子記号	遺伝子名	NN	NE	NS	CE1	CE2A	COPD/non
CH25H	cholesterol 25-hydroxylase	0.58	0.67	1.15	1.71	3.16	3.2
PLAB	prostate differentiation factor (=GDF15)	1.27	1.05	1.92	5.19	6.90	4.4
CSF3	colony stimulating factor 3 (granulocyte)	0.12	0.02	0.54	4.22	1.46	17.9
RHO6	GTP-binding protein (=Rho6, Socius)	0.54	0.22	1.10	6.09	2.90	8.6
SFN	stratifin	0.47	0.61	0.97	5.57	2.82	7.3
SSB1	SPRY domain-containing SOCS box protein SSB-1	0.43	0.36	0.46	2.02	1.71	4.6
TNFAIP3	tumor necrosis factor, alpha-induced protein 3	0.91	0.98	2.36	5.08	5.80	4.4
TNFAIP6	tumor necrosis factor, alpha-induced protein 6	0.19	0.29	0.73	1.02	1.76	4.0
IER3	immediate early response 3	4.00	6.59	11.53	27.43	26.59	4.3
GADD45A	growth arrest and DNA-damage-inducible, alpha	0.80	0.96	1.54	3.54	3.99	3.7
GADD45B	growth arrest and DNA-damage-inducible, beta	2.61	3.02	5.62	13.79	7.83	3.4
IL1RN	interleukin 1 receptor antagonist	0.90	1.00	1.61	5.05	1.91	3.5
SOCS2	suppressor of cytokine signaling 2	0.88	0.70	1.45	3.42	2.33	3.2
SOCS3	suppressor of cytokine signaling 3	0.54	0.67	1.64	2.94	2.37	3.4
MMP19	matrix metalloproteinase 19	0.81	0.86	0.69	3.32	1.82	3.4

表2

DUSP2	dual specificity phosphatase 2	0.16	0.37	0.90	1.51	0.81	3.3
DUSP5	dual specificity phosphatase 5	1.04	1.08	3.91	4.73	3.40	2.6
STC1	stanniocalcin 1	0.19	0.26	0.30	0.82	0.66	3.2
LDLR	low density lipoprotein receptor (familial hypercholesterolemia)	3.88	2.83	7.28	15.77	8.80	3.1
TNFRSF10B	tumor necrosis factor receptor superfamily, member 10b	0.74	0.79	1.30	2.39	1.71	2.4
TNFRSF12A	tumor necrosis factor receptor superfamily, member 12A	1.75	1.56	2.14	5.39	4.89	2.9
MAP3K8	mitogen-activated protein kinase kinase kinase 8	0.21	0.20	0.29	0.56	0.64	2.6
EGR1	early growth response 1	2.96	2.66	4.52	6.34	6.24	2.0
EGR3	early growth response 3	0.39	0.81	1.15	1.42	2.36	2.7
ADAMTS1	a disintegrin-like and metalloprotease (reprolysin type) with thrombospondin type 1 motif, 1	1.21	1.60	4.40	3.92	3.26	1.9
TFPI2	tissue factor pathway inhibitor 2	0.34	1.81	0.65	0.93	2.22	1.7
OSM	oncostatin M	0.33	0.43	0.97	1.65	1.04	2.89
TNC	ESTs	0.25	0.31	0.65	0.73	1.02	2.43
EDG3	endothelial differentiation, sphingolipid G-protein-coupled receptor, 3	0.20	0.22	0.50	0.40	0.82	2.15
GPR73L1	G protein-coupled receptor 73-like 1	0.20	0.30	0.41	0.51	0.60	2.01
SFRP2	secreted frizzled-related protein 2	1.43	9.16	13.52	6.87	16.04	1.71

表3

遺伝子記号	遺伝子名	NN	NE	NS	GE1	GE2A	COPD/non
HIMAP2	DKFZP586D0824 protein	0.95	0.93	0.85	0.40	0.39	0.43
SSTR1	somatostatin receptor 1	0.73	0.61	0.47	0.17	0.33	0.36

その結果、COPD病態の進行に伴い、発現が増加する遺伝子として、
CH25H (NM_003956) (配列番号：1)、PLAB (AF003934) (配列番号：3)、
CSF3 (NM_000759) (配列番号：5)、RH06 (NM_014470) (配列番号：7)、
5 SFN (BC000329) (配列番号：9)、SSB1 (NM_25106) (配列番号：11)、
TNFAIP3 (NM_006290) (配列番号：13)、TNFAIP6 (NM_007115) (配列番号：15)、
IER3 (NM_003897) (配列番号：17)、GADD45A (NM_001924) (配列番号：19)、
GADD45B (AF087853) (配列番号：21)、IL1RN (NM_173841) (配列番号：23)、
SOCS2 (NM_003877) (配列番号：25)、SOCS3 (NM_003955) (配列番号：27)、
10 MMP19 (U38321) (配列番号：29)、DUSP2 (NM_004418) (配列番号：31)、
DUSP5 (U16996) (配列番号：33)、STC1 (U46768) (配列番号：35)、
LDLR (NM_000527) (配列番号：37)、TNFRSF10B (AF016266) (配列番号：39)、
TNFRSF12A (NM_016639) (配列番号：41)、MAP3K8 (NM_005204) (配列番号：43)、
EGR1 (NM_001964) (配列番号：45)、EGR3 (NM_004430) (配列番号：47)、
15 ADAMTS1 (NM_006988) (配列番号：49)、TFPI2 (L27624) (配列番号：51)、
OSM (NM_020530) (配列番号：53)、TNC (NM_002160) (配列番号：55)、
EDG3 (NM_005226) (配列番号：57)、GPR73L1 (NM_144773) (配列番号：59)、
SFRP2 (AY359001) (配列番号：61) が検出された (表1、表2)。
COPD病態の進行に伴い、発現が減少する遺伝子として、HIMAP2 (NM_015660)
20 (配列番号：63)、SSTR1 (NM_001049) (配列番号：65) が検出された (表3)。

実施例 2

発現変動量と呼吸機能との相関解析

25 実施例1において発現変動のみられた遺伝子の発現がCOPD病態と関係があるかを見極めるために、各遺伝子において発現量と呼吸機能 (%一秒量、%CO肺拡散能力) の相関解析を行った。

これより、CH25H (配列番号：1)、PLAB (配列番号：3)、CSF3 (配列番号：5)、RH06 (配列番号：7)、SFN (配列番号：9)、SSB1 (配列番号：1

1) 、TNFAIP3 (配列番号 : 1 3) 、TNFAIP6 (配列番号 : 1 5) 、IER3 (配列番号 : 1 7) 、GADD45A (配列番号 : 1 9) 、GADD45B (配列番号 : 2 1) 、IL1RN (配列番号 : 2 3) 、SOCS2 (配列番号 : 2 5) 、SOCS3 (配列番号 : 2 7) 、MMP19 (配列番号 : 2 9) 、DUSP2 (配列番号 : 3 1) 、DUSP5 (配列番号 : 3 3) 、STC1 (配列番号 : 3 5) 、LDLR (配列番号 : 3 7) 、TNFRSF10B (配列番号 : 3 9) 、TNFRSF12A (配列番号 : 4 1) 、MAP3K8 (配列番号 : 4 3) 、EGR1 (配列番号 : 4 5) 、EGR3 (配列番号 : 4 7) 、ADAMTS1 (配列番号 : 4 9) 、TFPI2 (配列番号 : 5 1) 、OSM (配列番号 : 5 3) 、TNC (配列番号 : 5 5) 、EDG3 (配列番号 : 5 7) 、GPR73L1 (配列番号 : 5 9) 、SFRP2 (配列番号 : 6 1) 、HIMAP2 (配列番号 : 6 3) 、SSTR1 (配列番号 : 6 5) において、その発現が呼吸機能 (%一秒量、%CO肺拡散能力) と相関していることがわかった。

実施例 3

(1) 定量的RT-PCR法によるCH25H遺伝子の発現変動の確認

CH25H (配列番号 : 1) の発現変動を、全肺切除サンプル [NN群 (12例) 、NE群 (6例) 、NS群 (5例) 、CE1群 (7例) 、CE2A群 (6例)] を用いて、定量的RT-PCR法により調べた。

実施例 1 で調製したtotal RNA 500ngを出発材料としてTaqMan Gold RT-PCR Kit (アプライドバイオシステムズ社製) を用いて50 μ lの反応液中で逆転写反応によりcDNAを合成した。反応液を蒸留水で2.5倍に希釈した後、そのうちの2 μ lを用いてABI PRISM 7900 sequence detection system (アプライドバイオシステムズ社製) とQuantiTect SYBR Green PCR Kit (QIAGEN社製) を用いたリアルタイム定量的PCR法により、各遺伝子のCt値を測定した。定量的PCRに用いたプライマーは、Primer Expressプログラム (アプライドバイオシステムズ社製) を用いて設計した [プライマー 1 (配列番号 : 6 7) 、プライマー 2 (配列番号 : 6 8)] 。同様にハウスキーピング遺伝子としてGAPDH遺伝子のCt値をTaqMan GAPDH control reagents (アプライドバイオシステムズ社製) を用いて測定し、 Δ CT法により、GAPDH遺伝子あたりのCH25H遺伝子の発現量を求め、各群間の個体毎の発現を比較した (図 1) 。さらに全サンプル [NN群 (12例) 、NE群 (6例) 、

NS群（5例）、CE1群（7例）、CE2A群（6例）の遺伝子発現量と呼吸機能（%一秒量、%CO肺拡散能力）の相関解析を行った（図2および図3）。

これより、CH25H遺伝子（配列番号：1）の発現が、COPD患者肺で増加していることが確認された。

- 5 CH25Hはコレステロール水酸化酵素の一種である。そこで、CH25H以外のコレステロール水酸化酵素であるCYP3A4、CYP7A1、CYP46およびCYP27A1の各発現が、COPD患者でどのように変化しているかを、実施例1で示したGeneChipデータよりそれぞれの遺伝子の発現値を抽出・比較することにより調べた。その結果、CYP3A4、CYP7A1、CYP46およびCYP27A1は、COPD患者では発現が変動しなかった。
- 10 これより、COPDの病態の進行に伴い、発現が変動するのはCH25Hのみであったことがわかる。

（2）CH25H遺伝子の組織分布

- CH25H、CYP3A4、CYP7A1、CYP46およびCYP27A1の組織分布を、Human MTC Panel I、Human MTC Panel II、Human Immune System MTC Panel、Human Blood
- 15 Fractions MTC Panel（いずれもClontech社製）を2 μ l使用し、その中の遺伝子発現量を実施例1に示した定量的PCRに準じて測定することにより、調べた。各プローブは、Assays on demand gene expression product（アプライドバイオシステムズ社製）の中からそれぞれに該当するプローブを選択して用いた。

- その結果、CH25Hは、肺に特異的に発現していた。CH25H以外に肺で発現が高い
- 20 ものはCYP27A1のみであった。

以上のことより、CH25Hは、COPD病態に関与する唯一のコレステロール水酸化酵素であると推測される。

実施例4

- 25 COPDモデルマウスにおけるCH25H遺伝子発現変動解析

CH25HのCOPD病態への関与を調べるため、COPDの病態を反映するタバコ煙曝露マウス（Toxicological Science vol.51, p.289-299, 1999）を用いたCH25Hの機能解析を行った。

まず、タバコ煙曝露マウス肺・気管支洗浄液細胞におけるマウスCH25H遺伝子

の発現変動を調べた。

タバコ煙曝露マウスは、C57BL/6マウス (7週齢、雄) に以下の条件でタバコ煙曝露を行うことにより作製した。タバコ煙曝露はフィルターカットしたKentucky reference cigarette 2R4Fを3%希釈煙とし、1日あたり150 puffs/15min→
5 interval/15min→150 puffs/15min→interval/15min→150 puffs/15min→interval/15min→150 puffs/15min (タバコ40本) で曝露した。2日または3日間の曝露の後、肺を摘出し、実施例1で示した方法に従い、total RNAを調製した。続いて実施例1で示したリアルタイム定量的PCR法に従いマウスCH25HおよびマウスCYP27A1遺伝子の発現量を測定した。また3日間タバコ煙曝露を行ったマウスに
10 ペントバルビタール麻酔下にて気管カニューレを挿管し、PBS 0.5 mlを3回肺内に注入・回収した。その気管支洗浄液中の炎症細胞におけるマウスCH25H、マウスCYP27A1の発現変動も解析した。各プローブはAssays on demand gene expression product (アプライドバイオシステム社製) よりそれぞれ該当するプローブを選択して用いた。それぞれの遺伝子の発現量は比較Ct値法によりRodent
15 GAPDHに対する相対発現値として算出した。

その結果、マウスCH25H遺伝子の発現はタバコ煙の曝露により肺および気管支肺胞洗浄液中で増加した (図4 A、B)。一方、肺において発現することが知られている他のコレステロール水酸化酵素であるCYP27A1遺伝子発現はタバコ煙曝露により減少した (図4 A、B)。

20 これらより、CH25Hは、COPD病態を反映するタバコ煙曝露モデルにおいても発現が増加していることがわかった。

実施例5

25 COPDモデルマウスにおける肺組織での25-ヒドロキシコレステロール (25-HC) 量の変動

CH25HのCOPD病態への関与を調べるため、実施例1で用いたCOPDの病態を反映するタバコ煙曝露マウスを用い、肺組織中の25-HCおよびコレステロール量の変動を調べた。

タバコ煙曝露マウスは、C57BL/6マウス (6週齢、雄) に実施例1と同じ条件で

タバコ煙を曝露した。タバコ煙曝露日数を1日、3日および9日とし、各々の最終曝露24時間後に、ペントバルビタールの過剰量投与により致死させ、肺を摘出した。肺は25-HCおよびコレステロール量の測定まで-80℃にて保存した。

25-HCおよびコレステロール量は、LC/MS/MS (API 4000, Applied

- 5 Biosystems/MDS Sciex社) により測定した [HPLC条件 : HPLC (島津10A)、分析カラム (CAPCELLPAK C18MG II、資生堂)、 MS/MS条件 : MS/MS (API 4000), Ionization mode (APCI), Ion polarity mode (positive)]。その結果、タバコ煙曝露日数の増加に伴い、肺組織中の25-HC量の増加が見られた (図5 A)。一方、コレステロール量の変動は見られなかった (図5 B)。

10

実施例 6

(1) CH25H遺伝子のクローニングと発現プラスミドの構築

ヒトCH25H遺伝子配列 (NM_003956) およびマウスCH25H遺伝子配列 (NM_009890) を参考にして、ヒトおよびマウスCH25H全長遺伝子クローニング用のプライマー

- 15 [プライマー 3 (配列番号 : 69)、プライマー 4 (配列番号 : 70)、プライマー 5 (配列番号 : 71) およびプライマー 6 (配列番号 : 72)] を合成した (北海道システムサイエンス社製)。このプライマーを用いて、ヒト遺伝子の場合、肺Marathon cDNA library (クロンテック社製) を鋳型として、またマウス遺伝子の場合、脾臓Marathon cDNA library (クロンテック社製) を鋳型として、
- 20 PyroBest polymeraseおよびEx-Taq polymerase (宝酒造社製) を用いて添付のマニュアルに従い、各全長遺伝子の増幅を行った。PCR産物をpCR BluntII TOP0ベクター (インビトロゲン社製) に添付のマニュアルに従い挿入した (pCRII BluntII TOP0-hCH25HおよびpCRII BluntII TOP0-mCH25H)。続いて、得られた
- 25 pCRII BluntII TOP0-hCH25HおよびpCRII BluntII TOP0-mCH25Hより、hCH25HおよびmCH25H遺伝子断片を含むBamHI-XhoI断片をそれぞれ切り出し、pcDNA3.1 (+) ベクター (インビトロゲン社製) に挿入することにより、ヒトCH25H発現プラスミド (pcDNA-hCH25H) およびマウスCH25H発現プラスミド (pcDNA-mCH25H) を構築した。

(2) CH25H発現部位の同定

(2-1) In situ HybridizationによるCH25H遺伝子発現部位の同定

上記(1)において構築したマウスCH25H遺伝子挿入プラスミド(pCRII BluntII TOP0-mCH25H)をそれぞれBamHI、XhoIで消化し、マウスCH25H遺伝子下流にT7 promoter binding siteを有するLinear DNAおよびSP6 promoter binding siteを有するLinear DNAを調製した。それらを鋳型にDIG RNA labeling kit(ロシュ・ダイアグノスティクス社製)を用い、添付のプロトコールに従ってマウスCH25HアンチセンスRNAおよびセンスRNAを調製した。コントロールとしてMMP-12遺伝子についてもアンチセンスRNAおよびセンスRNAを調製した。

実施例4に記載の方法に従って、3ヶ月間タバコ煙曝露を行ったマウスより肺を摘出し、4%パラホルムアルデヒドにて固定し、クリオスタットで10 μ mの切片を作製し、APSコートスライドグラスに貼り付けたものをサンプルとした。ハイブリダイゼーションはIn situ hybridization reagents(ニッポンジーン社製)を用いて、添付のプロトコールに従って行った。RNAプローブの検出はDIG detection kit(ロシュ・ダイアグノスティクス社製)を用いて行った。

その結果、CH25Hは肺の広範囲に分布した細胞で発現が観察され、コントロールとして使用したMMP-12の発現分布と一致したことから、CH25Hの発現細胞は肺胞マクロファージと推測された。

(2-2) 免疫染色法によるCH25H発現部位の同定

さらにCH25Hの発現部位を確認するため、CH25H抗体を用いて免疫染色法による発現細胞の同定を行った。Lundら(The Journal of Biological Chemistry vol. 273, pp. 34316-34327, 1998)記載の方法をもとに合成したペプチド(配列番号: 73; MBL社製)を、KHLとともにウサギに免疫した。5回免疫後の血清をペプチドカラムにより精製し、抗CH25H抗体を作製した。

実施例4に記載の方法に従って、3ヶ月間タバコ煙曝露を行ったマウスより肺を摘出し、クリオスタットで10 μ mの切片を作製しサンプルとした。風乾後、マイルドホルムで15分間固定し、0.3%H₂O₂/MeOHで30分間反応させブロッカー(雪印社製)で1時間ブロッキングを行った。その後、マクロファージを認識する抗マウスF4/80抗体(UK-Serotec社製)、AlexaFluor594標識抗ラットIgG抗体(Molecular Probe社製)、抗マウスCH25H抗体、AlexaFluor488標識抗ウサギIgG

抗体 (Molecular Probe社製) の順に各30分間反応させた。PBS/0.1%TritonX-100で洗浄した後、VECTASHIELD with DAPI (VECTOR社製) で核染色・封入を行い、蛍光顕微鏡で観察・写真撮影した。

5 その結果、抗マウスF4/80抗体による陽性細胞と、抗マウスCH25H抗体による陽性細胞が完全に一致したことより、CH25Hは肺泡マクロファージで発現していることが明らかになった。

実施例 7

気道炎症への25-ヒドロキシコレステロールの関与

10 (1) 気管支肺泡洗浄液細胞からのサイトカイン産生に対する25-ヒドロキシコレステロールの影響

CH25HのCOPD病態への関与を調べるため、肺泡マクロファージへのCH25H反応産物である25-ヒドロキシコレステロール (25-HC) 添加の効果を調べた。

15 実施例 4 に記載の方法に従い、4日間タバコ曝露を行ったマウスより、最終曝露翌日に、実施例 4 に記載の方法に従って、気管支肺泡洗浄液を回収し、肺泡マクロファージを含む細胞を、96wellプレートに 1×10^6 cells/mlになるように播種した。翌日、LPS (10 ng/ml) および25-HC (0.3-3 μ g/ml) で刺激を行い、さらに24時間培養した。その後、実施例 1 に記載した方法に準じて、添付のマニュアルに従い、細胞よりtotal RNAを回収し、リアルタイム定量的PCR法により炎症性サイト

20 トカインであるCXCL2、IL-1 β のmRNA量を定量した。各プローブはAssays on demand gene expression product (アプライドバイオシステム社製) よりそれぞれ該当するプローブを選択して用いた。それぞれの遺伝子の発現量は比較Ct値法によりRodent GAPDHに対する相対発現値として算出した。

その結果、LPS単独の刺激に比べ、LPSと25-HCとの共刺激によりCXCL2、IL-1 β の発現は25HCの濃度依存的に増加した (図 6) 。

25

(2) 25-ヒドロキシコレステロール (25-HC) 気管内投与によるサイトカイン産生

25-HCによるサイトカイン産生が、in vivoにおいてもみられるかを検討するために、マウスの気管内への25-HC投与の効果を調べた。

ハロタン麻酔下、C57BL/6マウス(6週齢、雄)に25-HC、およびコントロールとして25-HC溶解に用いたと同濃度の溶媒を含む生理食塩水(10%エタノール水溶液)を、50 μ g/50 μ l/マウスの条件で気管内投与し、投与3、6、12、24および48時間後に気管支肺胞洗浄液を回収して、その洗浄液中の炎症性サイトカインであるKCおよびMIP-2量を市販のELISAキットにて測定した。

その結果、25-HC投与3時間後において、KCおよびMIP-2量の顕著な増加が認められた(図7)。

(3) 25-ヒドロキシコレステロール気管内投与による好中球浸潤

25-HCによる気道炎症反応が、in vivoにおいてもみられるかを検討するために、マウスの気管内への25-HC投与の効果を調べた。

ケタミンおよびキシラジン麻酔下、C57BL/6マウス(7週齢、雄)に25-HC、およびコントロールとして25-HC溶解に用いたと同濃度の溶媒を含む生理食塩水(9.5%エタノール水溶液)および4 β -ヒドロキシコレステロール(4 β -HC)を、50 μ g/50 μ l/マウス/日の条件で4日間気管内投与し、翌日に気管支肺胞洗浄液を回収して炎症細胞数を計測した。その結果、25-HC投与群においてのみ、顕著な好中球浸潤が認められた(図8)。

これらの結果から、CH25Hは肺胞マクロファージにおいてコレステロールから25-HCを産生し、その産物である25-HCがCXCL2やIL-1 β のような炎症性サイトカインの産生を促し、それにより気道内への好中球浸潤が亢進し、COPDの病態を進展させると考えられる。

実施例 8

CH25H阻害作用を有する化合物のスクリーニング

COS細胞を 2×10^5 cells/wellの濃度で6穴プレートに播種し、翌日、2 μ gの上記ヒトCH25H発現プラスミド(pcDNA-hCH25H)をFuGENE6(ロシュ・ダイアグノスティックス社製)を用いて、添付のマニュアルに従い導入した。さらに2日間培養後、2-hydroxypropyl- β -cyclodextrinを20 mg/mlの濃度で含む無血清DMEM培地に交換し、37℃で1時間培養した。その後、5% Lipoprotein-poor serum含有DMEM培地に交換し、試験化合物を10 μ Mの濃度で添加した。さらに10分後に2 μ lの

^{14}C -コレステロール（終濃度 $0.4\mu\text{M}$ ）を添加し、培養を継続した。24時間後に培養上清から等量の $\text{CHCl}_3:\text{MeOH}$ (2:1) 溶液でコレステロール類を抽出した。有機層を濃縮乾固後、 $\text{CHCl}_3:\text{MeOH}$ (2:1) 溶液に再溶解し、Silica Gel 60 TLC plate (20cm×20cm、メルク社製) にアプライした。その後、 $\text{AcOEt}/\text{Ph-Me}$ (4:6) で展開し、コレステロールから25-HCへの変換をBAS2000で検出することにより、CH25H酵素活性（変換率）を求めた。また、同時に試験化合物を添加しない場合のコレステロールから25-HCへ変換するCH25H酵素活性（変換率）も求めた。

この結果より、下式に従い、CH25H酵素活性阻害率を算出した。

$$\text{阻害率 (\%)} = (1 - (\text{試験化合物添加時の変換率} / \text{試験化合物未添加時の変換率})) \times 100$$

この阻害率 (%) が50%以上の試験化合物を、CH25H阻害作用を有する化合物として選択した。

産業上の利用可能性

- 15 配列番号：2、配列番号：4、配列番号：6、配列番号：8、配列番号：10、配列番号：12、配列番号：14、配列番号：16、配列番号：18、配列番号：20、配列番号：22、配列番号：24、配列番号：26、配列番号：28、配列番号：30、配列番号：32、配列番号：34、配列番号：36、配列番号：38、配列番号：40、配列番号：42、配列番号：44、配列番号：46、
- 20 配列番号：48、配列番号：50、配列番号：52、配列番号：54、配列番号：56、配列番号：58、配列番号：60、配列番号：62、配列番号：64 または配列番号：66 で表されるアミノ酸配列と同一もしくは実質的に同一のアミノ酸配列を含有するタンパク質および該タンパク質をコードするポリヌクレオチドは、例えば、呼吸器疾患〔例、慢性閉塞性肺疾患（例、慢性気管支炎、肺気腫）、びまん性汎細気管支炎、気管支喘息、嚢胞性線維症、過敏性肺炎、肺線維症慢性閉塞性肺疾患（例、慢性気管支炎、肺気腫）、びまん性汎細気管支炎、気管支喘息、嚢胞性線維症、過敏性肺炎、肺線維症など〕などの診断マーカー等として有用である。

配列番号：2、配列番号：4、配列番号：6、配列番号：8、配列番号：10、

- 配列番号：12、配列番号：14、配列番号：16、配列番号：18、配列番号：20、配列番号：22、配列番号：24、配列番号：26、配列番号：28、配列番号：30、配列番号：32、配列番号：34、配列番号：36、配列番号：38、配列番号：40、配列番号：42、配列番号：44、配列番号：46、
- 5 配列番号：48、配列番号：50、配列番号：52、配列番号：54、配列番号：56、配列番号：58、配列番号：60または配列番号：62で表されるアミノ酸配列と同一もしくは実質的に同一のアミノ酸配列を含有するタンパク質、上記タンパク質をコードするポリヌクレオチド、上記タンパク質に対する抗体などを用いるスクリーニングにより得られる阻害剤、上記タンパク質の活性を阻害
- 10 する中和抗体、上記ポリヌクレオチドに対するアンチセンスポリヌクレオチドなどは、例えば、呼吸器疾患〔例、慢性閉塞性肺疾患（慢性気管支炎、肺気腫）、びまん性汎細気管支炎、気管支喘息、嚢胞性線維症、過敏性肺炎、肺線維症など〕などの予防・治療剤として使用することができる。
- 配列番号：64または配列番号：66で表されるアミノ酸配列と同一もしくは
- 15 実質的に同一のアミノ酸配列を含有するタンパク質、該タンパク質をコードするポリヌクレオチド、上記タンパク質に対する抗体などを用いるスクリーニングにより得られる促進剤、上記タンパク質の活性を促進する抗体、上記タンパク質、上記ポリヌクレオチドなどは、例えば、呼吸器疾患〔例、慢性閉塞性肺疾患（慢性気管支炎、肺気腫）、びまん性汎細気管支炎、気管支喘息、嚢胞性線維症、過
- 20 敏性肺炎、肺線維症など〕などの予防・治療剤として使用することができる。

請求の範囲

1. 配列番号：2、配列番号：4、配列番号：6、配列番号：8、配列番号：10、配列番号：12、配列番号：14、配列番号：16、配列番号：18、配列番号：20、配列番号：22、配列番号：24、配列番号：26、配列番号：28、配列番号：30、配列番号：32、配列番号：34、配列番号：36、配列番号：38、配列番号：40、配列番号：42、配列番号：44、配列番号：46、配列番号：48、配列番号：50、配列番号：52、配列番号：54、配列番号：56、配列番号：58、配列番号：60または配列番号：62で表されるアミノ酸配列と同一もしくは実質的に同一のアミノ酸配列を含有するタンパク質もしくはその部分ペプチドまたはその塩の活性を阻害する化合物またはその塩を含有してなる呼吸器疾患の予防・治療剤。

2. 化合物が、配列番号：2で表されるアミノ酸配列を含有するタンパク質もしくはその部分ペプチドまたはその塩の活性を阻害する化合物である請求項1記載の剤。

3. 配列番号：2、配列番号：4、配列番号：6、配列番号：8、配列番号：10、配列番号：12、配列番号：14、配列番号：16、配列番号：18、配列番号：20、配列番号：22、配列番号：24、配列番号：26、配列番号：28、配列番号：30、配列番号：32、配列番号：34、配列番号：36、配列番号：38、配列番号：40、配列番号：42、配列番号：44、配列番号：46、配列番号：48、配列番号：50、配列番号：52、配列番号：54、配列番号：56、配列番号：58、配列番号：60または配列番号：62で表されるアミノ酸配列と同一もしくは実質的に同一のアミノ酸配列を含有するタンパク質もしくはその部分ペプチドまたはその塩の遺伝子の発現を阻害する化合物またはその塩を含有してなる呼吸器疾患の予防・治療剤。

4. 化合物が、配列番号：2で表されるアミノ酸配列を含有するタンパク質もしくはその部分ペプチドまたはその塩の遺伝子の発現を阻害する化合物である請求項3記載の剤。

5. 配列番号：2、配列番号：4、配列番号：6、配列番号：8、配列番号：10、配列番号：12、配列番号：14、配列番号：16、配列番号：18、配

- 列番号：20、配列番号：22、配列番号：24、配列番号：26、配列番号：28、配列番号：30、配列番号：32、配列番号：34、配列番号：36、配列番号：38、配列番号：40、配列番号：42、配列番号：44、配列番号：46、配列番号：48、配列番号：50、配列番号：52、配列番号：54、配列番号：56、配列番号：58、配列番号：60または配列番号：62で表されるアミノ酸配列と同一もしくは実質的に同一のアミノ酸配列を含有するタンパク質またはその部分ペプチドをコードするポリヌクレオチドの塩基配列に相補的もしくは実質的に相補的な塩基配列またはその一部分を含有するアンチセンスポリヌクレオチド。
- 5
- 10 6. 請求項5記載のアンチセンスポリヌクレオチドを含有してなる医薬。
7. 呼吸器疾患の予防・治療剤である請求項6記載の医薬。
8. 配列番号：2、配列番号：4、配列番号：6、配列番号：8、配列番号：10、配列番号：12、配列番号：14、配列番号：16、配列番号：18、配列番号：20、配列番号：22、配列番号：24、配列番号：26、配列番号：28、配列番号：30、配列番号：32、配列番号：34、配列番号：36、配列番号：38、配列番号：40、配列番号：42、配列番号：44、配列番号：46、配列番号：48、配列番号：50、配列番号：52、配列番号：54、配列番号：56、配列番号：58、配列番号：60または配列番号：62で表されるアミノ酸配列と同一もしくは実質的に同一のアミノ酸配列を含有するタンパク質またはその部分ペプチドまたはその塩に対する抗体。
- 15
- 20 9. 請求項8記載の抗体を含有してなる医薬。
10. 呼吸器疾患の予防・治療剤である請求項9記載の医薬。
11. 請求項8記載の抗体を含有してなる診断薬。
12. 呼吸器疾患の診断薬である請求項11記載の診断薬。
- 25 13. 配列番号：2、配列番号：4、配列番号：6、配列番号：8、配列番号：10、配列番号：12、配列番号：14、配列番号：16、配列番号：18、配列番号：20、配列番号：22、配列番号：24、配列番号：26、配列番号：28、配列番号：30、配列番号：32、配列番号：34、配列番号：36、配列番号：38、配列番号：40、配列番号：42、配列番号：44、配列番号：46、配列番号：48、配列番号：50、配列番号：52、配列番号：54、配列番号：56、配列番号：58、配列番号：60または配列番号：62で表されるアミノ酸配列と同一もしくは実質的に同一のアミノ酸配列を含有するタンパク質またはその部分ペプチドまたはその塩に対する抗体。

号：46、配列番号：48、配列番号：50、配列番号：52、配列番号：54、配列番号：56、配列番号：58、配列番号：60または配列番号：62で表されるアミノ酸配列と同一もしくは実質的に同一のアミノ酸配列を含有するタンパク質またはその部分ペプチドをコードするポリヌクレオチドを含有してなる呼吸器疾患の診断薬。

14. コレステロール水酸化活性を調節する作用を有する化合物またはその塩を含有してなる呼吸器疾患の予防・治療剤。

15. 配列番号：2、配列番号：4、配列番号：6、配列番号：8、配列番号：10、配列番号：12、配列番号：14、配列番号：16、配列番号：18、配列番号：20、配列番号：22、配列番号：24、配列番号：26、配列番号：28、配列番号：30、配列番号：32、配列番号：34、配列番号：36、配列番号：38、配列番号：40、配列番号：42、配列番号：44、配列番号：46、配列番号：48、配列番号：50、配列番号：52、配列番号：54、配列番号：56、配列番号：58、配列番号：60または配列番号：62で表されるアミノ酸配列と同一もしくは実質的に同一のアミノ酸配列を含有するタンパク質もしくはその部分ペプチドまたはその塩を用いることを特徴とする呼吸器疾患の予防・治療剤のスクリーニング方法。

16. 配列番号：2で表されるアミノ酸配列を含有するタンパク質もしくはその部分ペプチドまたはその塩を用いる請求項15記載のスクリーニング方法。

20. 17. 配列番号：2、配列番号：4、配列番号：6、配列番号：8、配列番号：10、配列番号：12、配列番号：14、配列番号：16、配列番号：18、配列番号：20、配列番号：22、配列番号：24、配列番号：26、配列番号：28、配列番号：30、配列番号：32、配列番号：34、配列番号：36、配列番号：38、配列番号：40、配列番号：42、配列番号：44、配列番号：46、配列番号：48、配列番号：50、配列番号：52、配列番号：54、配列番号：56、配列番号：58、配列番号：60または配列番号：62で表されるアミノ酸配列と同一もしくは実質的に同一のアミノ酸配列を含有するタンパク質もしくはその部分ペプチドまたはその塩を含有することを特徴とする呼吸器疾患の予防・治療剤のスクリーニング用キット。

18. 配列番号：2で表されるアミノ酸配列を含有するタンパク質もしくはその部分ペプチドまたはその塩を含有する請求項17記載のスクリーニング用キット。

19. 配列番号：2、配列番号：4、配列番号：6、配列番号：8、配列番号：10、配列番号：12、配列番号：14、配列番号：16、配列番号：18、配列番号：20、配列番号：22、配列番号：24、配列番号：26、配列番号：28、配列番号：30、配列番号：32、配列番号：34、配列番号：36、配列番号：38、配列番号：40、配列番号：42、配列番号：44、配列番号：46、配列番号：48、配列番号：50、配列番号：52、配列番号：54、配列番号：56、配列番号：58、配列番号：60または配列番号：62で表されるアミノ酸配列と同一もしくは実質的に同一のアミノ酸配列を含有するタンパク質またはその部分ペプチドをコードするポリヌクレオチドを用いることを特徴とする呼吸器疾患の予防・治療剤のスクリーニング方法。

20. 配列番号：2で表されるアミノ酸配列を含有するタンパク質またはその部分ペプチドをコードするポリヌクレオチドを用いる請求項19記載のスクリーニング方法。

21. 配列番号：2、配列番号：4、配列番号：6、配列番号：8、配列番号：10、配列番号：12、配列番号：14、配列番号：16、配列番号：18、配列番号：20、配列番号：22、配列番号：24、配列番号：26、配列番号：28、配列番号：30、配列番号：32、配列番号：34、配列番号：36、配列番号：38、配列番号：40、配列番号：42、配列番号：44、配列番号：46、配列番号：48、配列番号：50、配列番号：52、配列番号：54、配列番号：56、配列番号：58、配列番号：60または配列番号：62で表されるアミノ酸配列と同一もしくは実質的に同一のアミノ酸配列を含有するタンパク質またはその部分ペプチドをコードするポリヌクレオチドを含有することを特徴とする呼吸器疾患の予防・治療剤のスクリーニング用キット。

22. 配列番号：2で表されるアミノ酸配列を含有するタンパク質またはその部分ペプチドをコードするポリヌクレオチドを含有する請求項21記載のスクリーニング用キット。

23. 哺乳動物に対し、配列番号：2、配列番号：4、配列番号：6、配列番号：8、配列番号：10、配列番号：12、配列番号：14、配列番号：16、配列番号：18、配列番号：20、配列番号：22、配列番号：24、配列番号：26、配列番号：28、配列番号：30、配列番号：32、配列番号：34、
5 配列番号：36、配列番号：38、配列番号：40、配列番号：42、配列番号：44、配列番号：46、配列番号：48、配列番号：50、配列番号：52、配列番号：54、配列番号：56、配列番号：58、配列番号：60または配列番号：62で表されるアミノ酸配列と同一もしくは実質的に同一のアミノ酸配列を含有するタンパク質もしくはその部分ペプチドまたはその塩の活性を阻害する
10 化合物またはその塩、または該タンパク質の遺伝子の発現を阻害する化合物またはその塩の有効量を投与することを特徴とする呼吸器疾患の予防・治療方法。

24. 化合物が、配列番号：2で表されるアミノ酸配列を含有するタンパク質もしくはその部分ペプチドまたはその塩の活性を阻害する化合物または該タンパク質の遺伝子の発現を阻害する化合物である請求項23記載の方法。

15 25. 配列番号：2、配列番号：4、配列番号：6、配列番号：8、配列番号：10、配列番号：12、配列番号：14、配列番号：16、配列番号：18、配列番号：20、配列番号：22、配列番号：24、配列番号：26、配列番号：28、配列番号：30、配列番号：32、配列番号：34、配列番号：36、配列番号：38、配列番号：40、配列番号：42、配列番号：44、配列番号：46、配列番号：48、配列番号：50、配列番号：52、配列番号：54、
20 配列番号：56、配列番号：58、配列番号：60または配列番号：62で表されるアミノ酸配列と同一もしくは実質的に同一のアミノ酸配列を含有するタンパク質もしくはその部分ペプチドまたはその塩の活性を阻害する、または該タンパク質の遺伝子の発現を阻害することを特徴とする呼吸器疾患の予防・治療方法。

25 26. 配列番号：2で表されるアミノ酸配列を含有するタンパク質もしくはその部分ペプチドまたはその塩の活性を阻害する、または該タンパク質の遺伝子の発現を阻害する請求項25記載の方法。

27. 呼吸器疾患の予防・治療剤を製造するための、配列番号：2、配列番号：4、配列番号：6、配列番号：8、配列番号：10、配列番号：12、配列

- 番号：14、配列番号：16、配列番号：18、配列番号：20、配列番号：22、配列番号：24、配列番号：26、配列番号：28、配列番号：30、配列番号：32、配列番号：34、配列番号：36、配列番号：38、配列番号：40、配列番号：42、配列番号：44、配列番号：46、配列番号：48、配列番号：50、配列番号：52、配列番号：54、配列番号：56、配列番号：58、配列番号：60または配列番号：62で表されるアミノ酸配列と同一もしくは実質的に同一のアミノ酸配列を含有するタンパク質もしくはその部分ペプチドまたはその塩の活性を阻害する化合物またはその塩、または該タンパク質の遺伝子の発現を阻害する化合物またはその塩の使用。
- 10 28. 化合物が、配列番号：2で表されるアミノ酸配列を含有するタンパク質もしくはその部分ペプチドまたはその塩の活性を阻害する化合物または該タンパク質の遺伝子の発現を阻害する化合物である請求項27記載の使用。
29. 配列番号：64または配列番号：66で表されるアミノ酸配列と同一もしくは実質的に同一のアミノ酸配列を含有するタンパク質もしくはその部分ペプチドまたはその塩の活性を促進する化合物またはその塩を含有してなる呼吸器疾患の予防・治療剤。
- 15 30. 配列番号：64または配列番号：66で表されるアミノ酸配列と同一もしくは実質的に同一のアミノ酸配列を含有するタンパク質もしくはその部分ペプチドまたはその塩の遺伝子の発現を促進する化合物またはその塩を含有してなる呼吸器疾患の予防・治療剤。
- 20 31. 配列番号：64または配列番号：66で表されるアミノ酸配列と同一もしくは実質的に同一のアミノ酸配列を含有するタンパク質またはその部分ペプチドまたはその塩に対する抗体。
32. 請求項31記載の抗体を含有してなる診断薬。
- 25 33. 呼吸器疾患の診断薬である請求項32記載の診断薬。
34. 配列番号：64または配列番号：66で表されるアミノ酸配列と同一もしくは実質的に同一のアミノ酸配列を含有するタンパク質またはその部分ペプチドをコードするポリヌクレオチドを含有してなる呼吸器疾患の診断薬。
35. 配列番号：64または配列番号：66で表されるアミノ酸配列と同一も

しくは実質的に同一のアミノ酸配列を含有するタンパク質もしくはその部分ペプチドまたはその塩を用いることを特徴とする呼吸器疾患の予防・治療剤のスクリーニング方法。

5 36. 配列番号：64または配列番号：66で表されるアミノ酸配列と同一もしくは実質的に同一のアミノ酸配列を含有するタンパク質もしくはその部分ペプチドまたはその塩を含有することを特徴とする呼吸器疾患の予防・治療剤のスクリーニング用キット。

10 37. 配列番号：64または配列番号：66で表されるアミノ酸配列と同一もしくは実質的に同一のアミノ酸配列を含有するタンパク質またはその部分ペプチドをコードするポリヌクレオチドを用いることを特徴とする呼吸器疾患の予防・治療剤のスクリーニング方法。

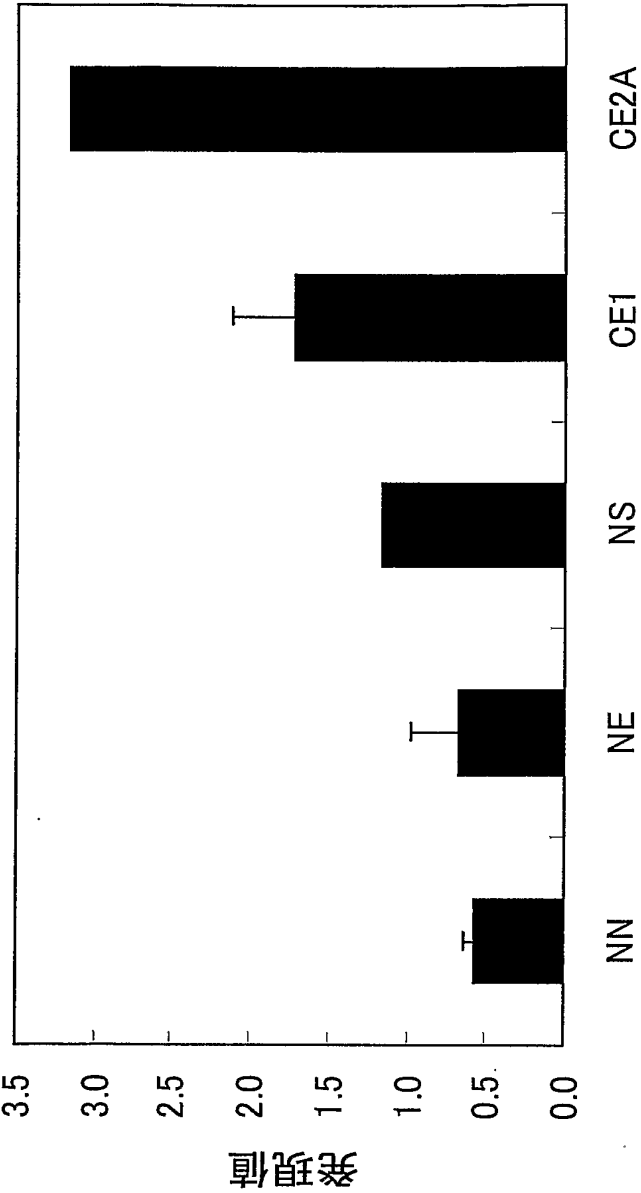
15 38. 配列番号：64または配列番号：66で表されるアミノ酸配列と同一もしくは実質的に同一のアミノ酸配列を含有するタンパク質またはその部分ペプチドをコードするポリヌクレオチドを含有することを特徴とする呼吸器疾患の予防・治療剤のスクリーニング用キット。

20 39. 哺乳動物に対し、配列番号：64または配列番号：66で表されるアミノ酸配列と同一もしくは実質的に同一のアミノ酸配列を含有するタンパク質もしくはその部分ペプチドまたはその塩の活性を促進する化合物またはその塩、または該タンパク質の遺伝子の発現を促進する化合物またはその塩の有効量を投与することを特徴とする呼吸器疾患の予防・治療方法。

40. 配列番号：64または配列番号：66で表されるアミノ酸配列と同一もしくは実質的に同一のアミノ酸配列を含有するタンパク質もしくはその部分ペプチドまたはその塩の活性を促進する、または該タンパク質の遺伝子の発現を促進することを特徴とする呼吸器疾患の予防・治療方法。

25 41. 呼吸器疾患の予防・治療剤を製造するための、配列番号：64または配列番号：66で表されるアミノ酸配列と同一もしくは実質的に同一のアミノ酸配列を含有するタンパク質もしくはその部分ペプチドまたはその塩の活性を促進する化合物またはその塩、または該タンパク質の遺伝子の発現を促進する化合物またはその塩の使用。

図1



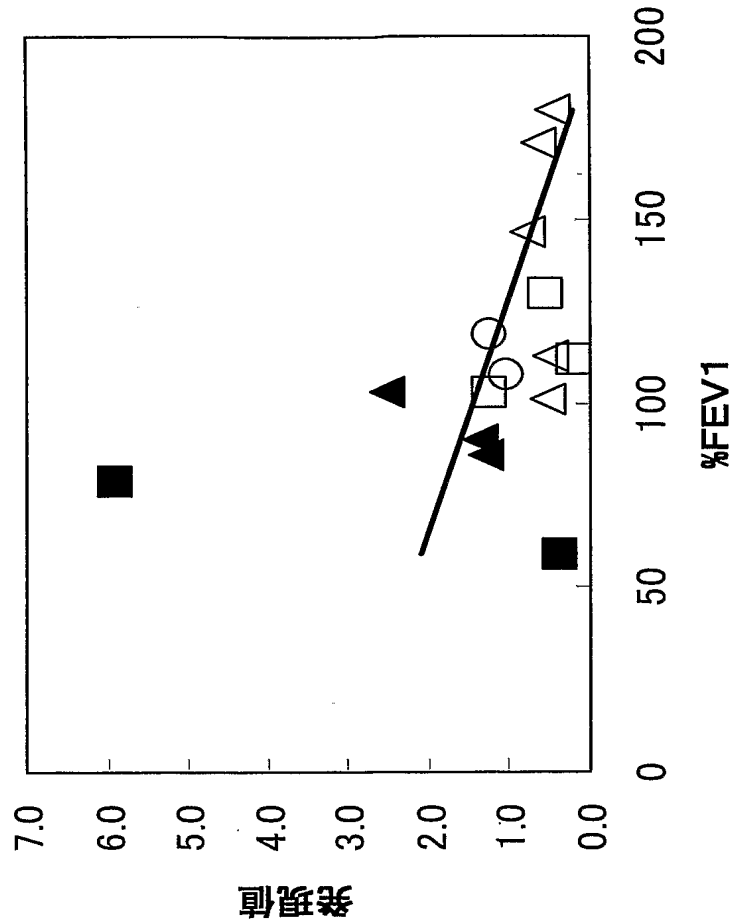


図2

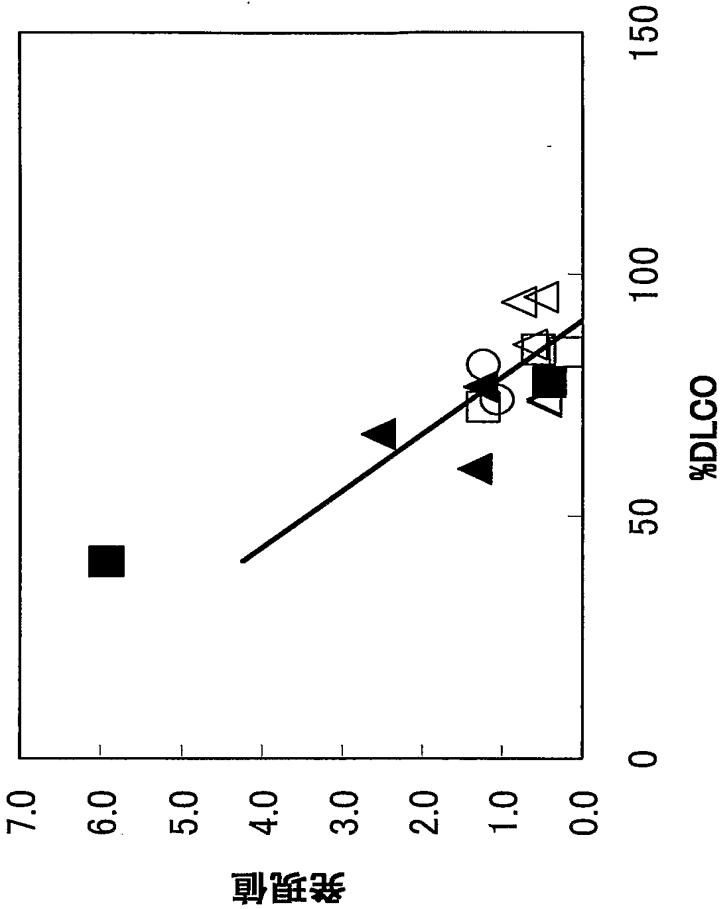


図3

図4

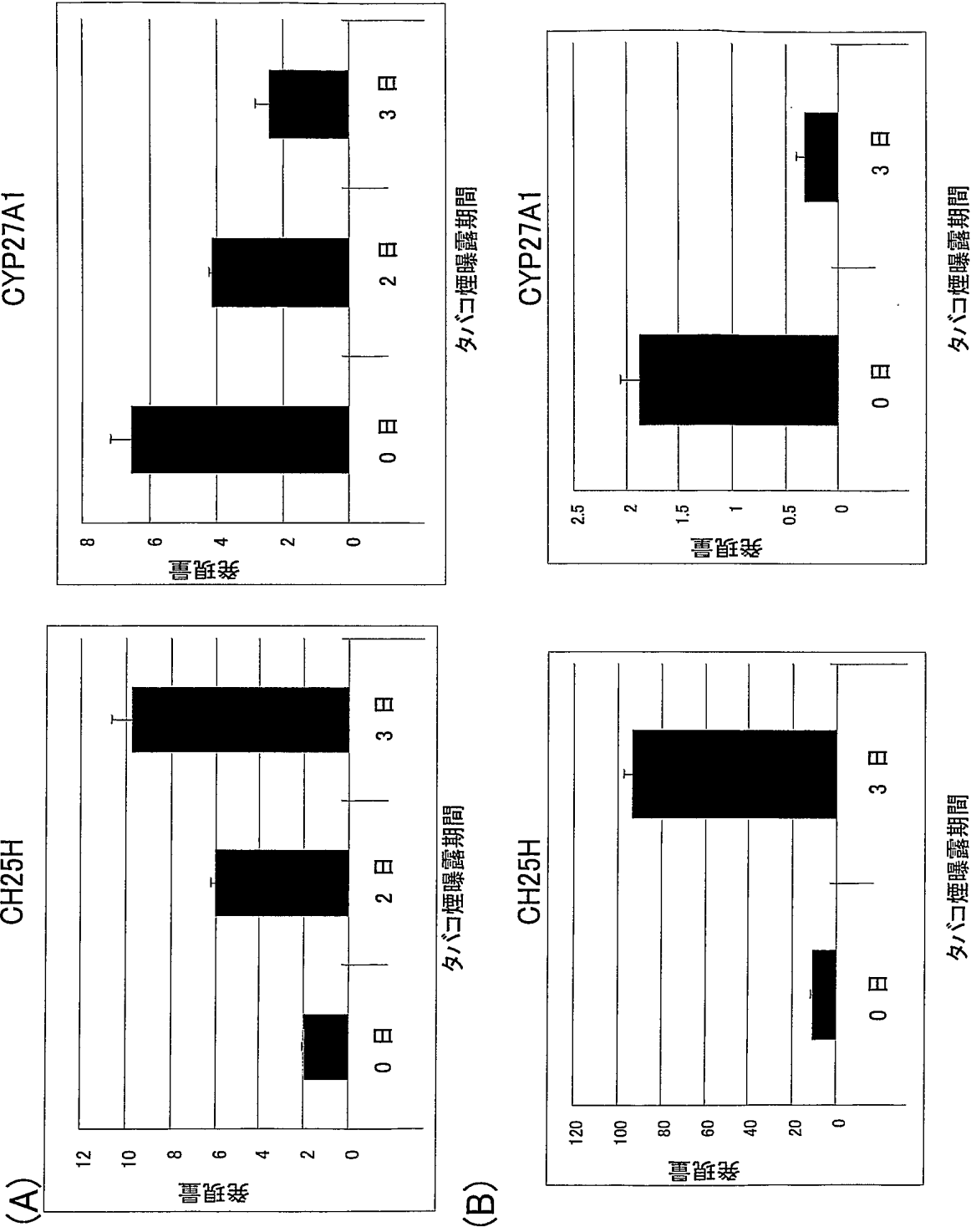


図5

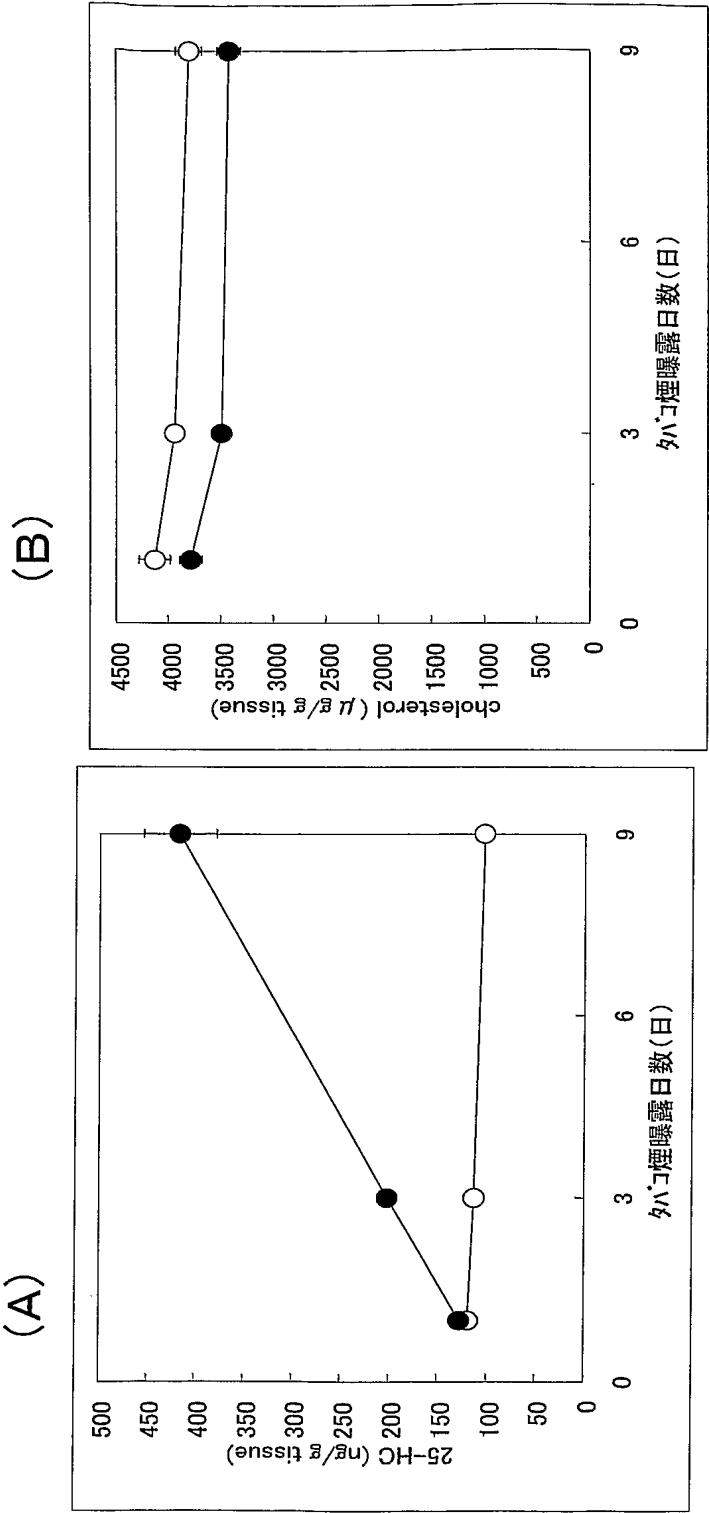


図6

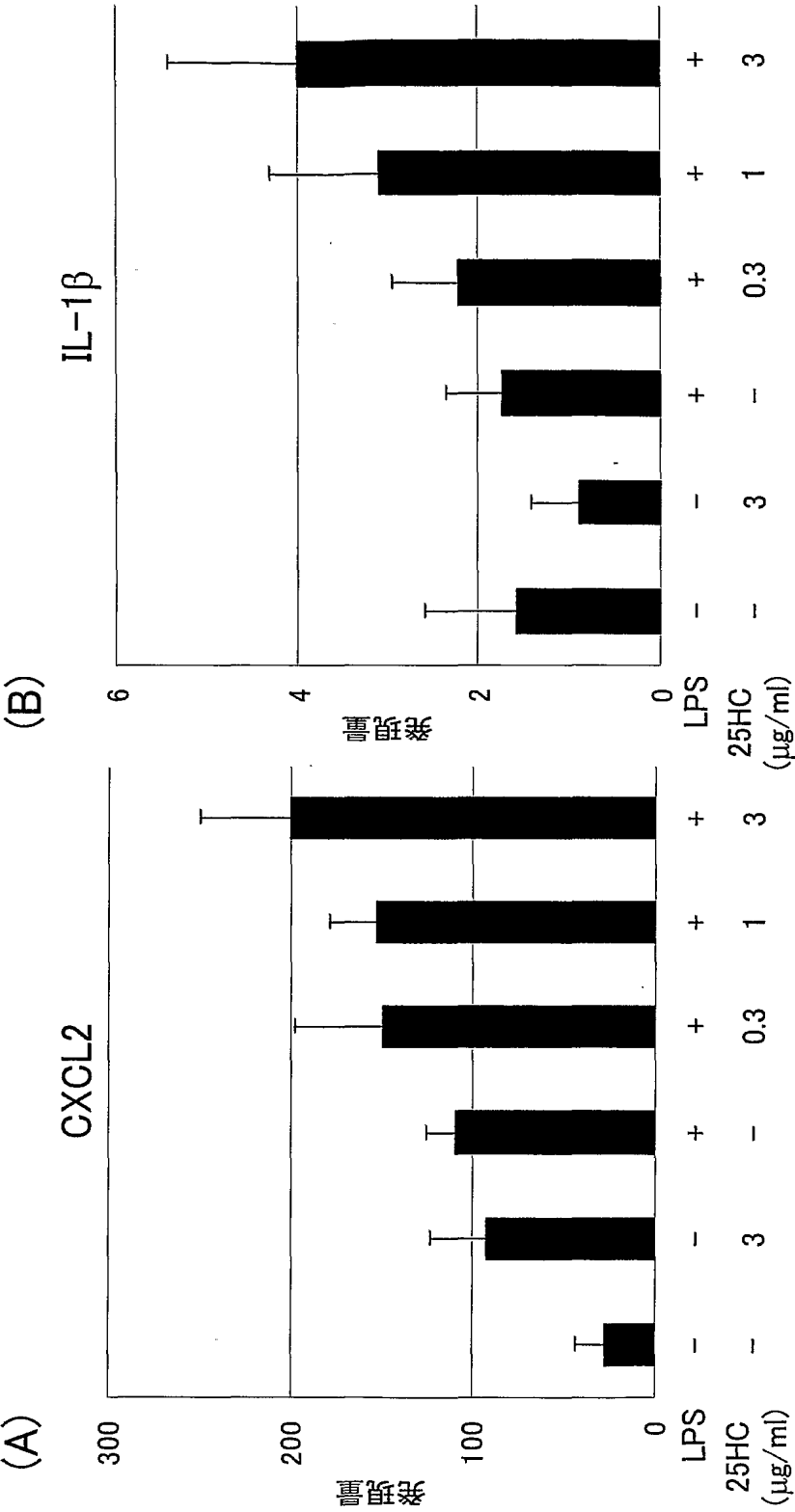


図7

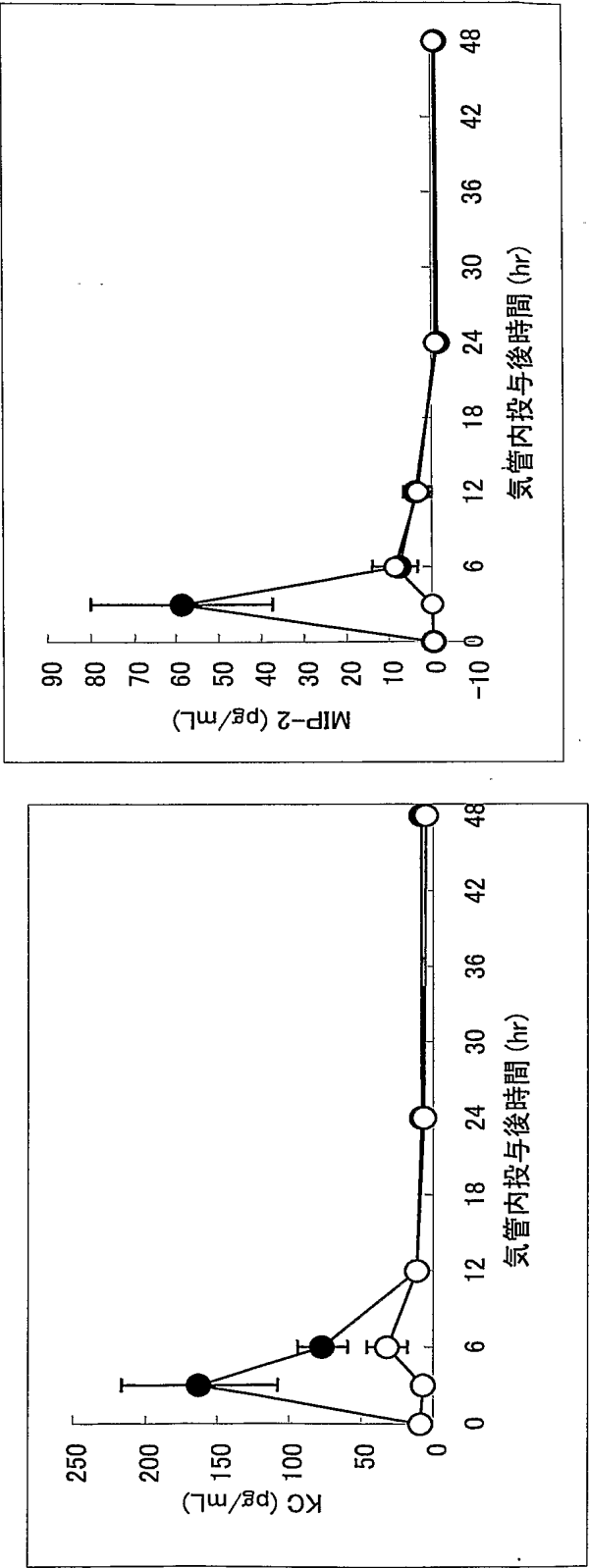
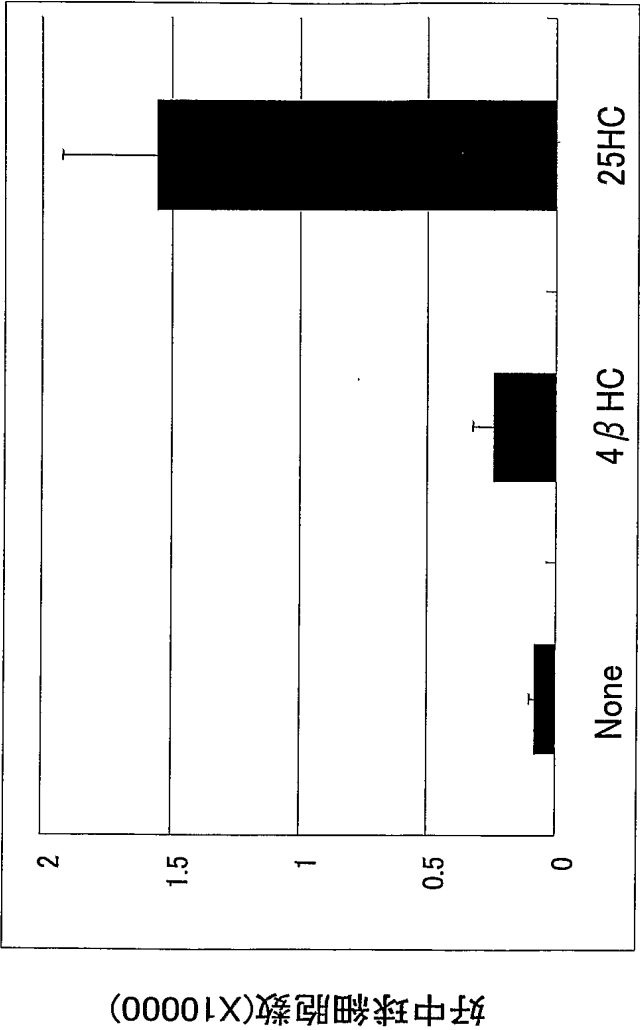


図 8



SEQUENCE LISTING

<110> Takeda Pharmaceutical Company Limited

<120> Preventive or therapeutic drug for respiratory diseases

<130> PCT05-0017

<150> JP2004-092064

<151> 2004-03-26

<160> 73

<210> 1

<211> 816

<212> DNA

<213> Homo sapience

<400> 1

```

atgagctgcc acaactgctc cgacccccag gtcctttgca gtcccgggca gctgttcctg    60
cagcccctct gggaccacct gaggagctgg gaggccctcc tacagtcgcc cttcttcccg    120
gtcatcttct ccatcaccac atacgtgggc ttttgccctgc ctttcgtggt cctggatata    180
ctgtgctcct ggggtccccgc cctgcggcgc tacaagatcc accctgactt ctgcccatcc    240
gcgcagcagc tgctaccttg cctggggcag accctctacc agcatgtgat gtttgtgttc    300
cccgtgacgc tgctgcattg ggcccgcagc ccggccctcc tgccccacga agctcccagag    360
ctgctcctgc tgctgcacca catcctgttc tgccctgtac tcttcgacat ggagttcttc    420
gtgtggcacc tgctgcacca caaggtgccc tggctgtacc gcaccttcca caaggtgcac    480
caccagaact cgtcctcggt cgcgctggca acgcagtata tgagcgtctg ggaactgttt    540
tctttgggct tcttcgacat gatgaacgtc aactgctcg ggtgccaccc gtcaccacc    600
ctgaccttcc acgtgggtcaa catctggctt tccgtggagg accactccgg ctacaacttc    660
ccttgggtcca ctacagact ggtgcccttc ggggtgtacg ggggtgtggt gcaccacgac    720
ctgcatcact ctactttaa ctgcaacttc gtcctgtact ttacacactg ggacaaaata    780
ctgggaacgc tgcggaactgc atctgtccca gcgcggg                                816

```

<210> 2

<211> 272

<212> PRT

<213> Homo sapience

2/78

<400> 2

Met Ser Cys His Asn Cys Ser Asp Pro Gln Val Leu Cys Ser Ser Gly
 5 10 15
 Gln Leu Phe Leu Gln Pro Leu Trp Asp His Leu Arg Ser Trp Glu Ala
 20 25 30
 Leu Leu Gln Ser Pro Phe Phe Pro Val Ile Phe Ser Ile Thr Thr Tyr
 35 40 45
 Val Gly Phe Cys Leu Pro Phe Val Val Leu Asp Ile Leu Cys Ser Trp
 50 55 60
 Val Pro Ala Leu Arg Arg Tyr Lys Ile His Pro Asp Phe Ser Pro Ser
 65 70 75 80
 Ala Gln Gln Leu Leu Pro Cys Leu Gly Gln Thr Leu Tyr Gln His Val
 85 90 95
 Met Phe Val Phe Pro Val Thr Leu Leu His Trp Ala Arg Ser Pro Ala
 100 105 110
 Leu Leu Pro His Glu Ala Pro Glu Leu Leu Leu Leu Leu His His Ile
 115 120 125
 Leu Phe Cys Leu Leu Leu Phe Asp Met Glu Phe Phe Val Trp His Leu
 130 135 140
 Leu His His Lys Val Pro Trp Leu Tyr Arg Thr Phe His Lys Val His
 145 150 155 160
 His Gln Asn Ser Ser Ser Phe Ala Leu Ala Thr Gln Tyr Met Ser Val
 165 170 175
 Trp Glu Leu Phe Ser Leu Gly Phe Phe Asp Met Met Asn Val Thr Leu
 180 185 190
 Leu Gly Cys His Pro Leu Thr Thr Leu Thr Phe His Val Val Asn Ile
 195 200 205
 Trp Leu Ser Val Glu Asp His Ser Gly Tyr Asn Phe Pro Trp Ser Thr
 210 215 220
 His Arg Leu Val Pro Phe Gly Trp Tyr Gly Gly Val Val His His Asp
 225 230 235 240
 Leu His His Ser His Phe Asn Cys Asn Phe Ala Pro Tyr Phe Thr His
 245 250 255
 Trp Asp Lys Ile Leu Gly Thr Leu Arg Thr Ala Ser Val Pro Ala Arg
 260 265 270

<210> 3

<211> 924

<212> DNA

<213> Homo sapience

<400> 3

```

atgcccgggc aagaactcag gacgctgaat ggctctcaga tgctcctggt gttgctggtg    60
ctctcgtggc tgccgcatgg gggcgccctg tctctggccg aggcgagccg cgcaagtttc    120
ccgggaccct cagagttgca ctccgaagac tccagattcc gagagttgcg gaaacgctac    180
gaggacctgc taaccaggct gcgggccaac cagagctggg aagattcgaa caccgacctc    240
gtccccggcc ctgcagtccg gatactcacg ccagaagtgc ggctgggata cggcggccac    300
ctgcacctgc gtatctctcg ggccgccctt cctgaggggc tccccgaggc ctcccgccct    360
caccgggctc tgttccggct gtccccgacg gcgtaagggt cgtgggacgt gacacgaccg    420
ctgcggcgct agctcagcct tgcaagacct caggcgcccc cgctgcacct gcgactgtcg    480
ccgccgccgt cgcagtcgga ccaactgctg gcagaatctt cgtccgcacg gccccagctg    540
gagttgcact tgcggccgca agccgccagg gggcgccgca gagcgcgctg gcgcaacggg    600
gacctgtgtc cgctcgggcc cgggcgttgc tgccgtctgc acacggtccg cgcgtcgtcg    660
gaagacctgg gctggggccga ttgggtgctg tcgccacggg aggtgcaagt gacctgtgc    720
atcggcgcgt gcccagacca gttccgggog gaaaacatgc acgcgcagat caagacgagc    780
ctgcaccgcc tgaagcccga cacggtgcca ggcacctgct gcgtgcccgc cagctacaat    840
cccatggtgc tcattcaaaa gaccgacacc ggggtgtcgc tccagaccta tgatgacttg    900
ttagccaaag actgccactg cata                                           924

```

<210> 4

<211> 308

<212> PRT

<213> Homo sapience

<400> 4

```

Met Pro Gly Gln Glu Leu Arg Thr Leu Asn Gly Ser Gln Met Leu Leu
          5              10              15
Val Leu Leu Val Leu Ser Trp Leu Pro His Gly Gly Ala Leu Ser Leu
          20              25              30
Ala Glu Ala Ser Arg Ala Ser Phe Pro Gly Pro Ser Glu Leu His Ser
          35              40              45
Glu Asp Ser Arg Phe Arg Glu Leu Arg Lys Arg Tyr Glu Asp Leu Leu
          50              55              60
Thr Arg Leu Arg Ala Asn Gln Ser Trp Glu Asp Ser Asn Thr Asp Leu
          65              70              75              80

```


4/78

Val Pro Ala Pro Ala Val Arg Ile Leu Thr Pro Glu Val Arg Leu Gly
 85 90 95
 Ser Gly Gly His Leu His Leu Arg Ile Ser Arg Ala Ala Leu Pro Glu
 100 105 110
 Gly Leu Pro Glu Ala Ser Arg Leu His Arg Ala Leu Phe Arg Leu Ser
 115 120 125
 Pro Thr Ala Ser Arg Ser Trp Asp Val Thr Arg Pro Leu Arg Arg Gln
 130 135 140
 Leu Ser Leu Ala Arg Pro Gln Ala Pro Ala Leu His Leu Arg Leu Ser
 145 150 155 160
 Pro Pro Pro Ser Gln Ser Asp Gln Leu Leu Ala Glu Ser Ser Ser Ala
 165 170 175
 Arg Pro Gln Leu Glu Leu His Leu Arg Pro Gln Ala Ala Arg Gly Arg
 180 185 190
 Arg Arg Ala Arg Ala Arg Asn Gly Asp His Cys Pro Leu Gly Pro Gly
 195 200 205
 Arg Cys Cys Arg Leu His Thr Val Arg Ala Ser Leu Glu Asp Leu Gly
 210 215 220
 Trp Ala Asp Trp Val Leu Ser Pro Arg Glu Val Gln Val Thr Met Cys
 225 230 235 240
 Ile Gly Ala Cys Pro Ser Gln Phe Arg Ala Ala Asn Met His Ala Gln
 245 250 255
 Ile Lys Thr Ser Leu His Arg Leu Lys Pro Asp Thr Val Pro Ala Pro
 260 265 270
 Cys Cys Val Pro Ala Ser Tyr Asn Pro Met Val Leu Ile Gln Lys Thr
 275 280 285
 Asp Thr Gly Val Ser Leu Gln Thr Tyr Asp Asp Leu Leu Ala Lys Asp
 290 295 300
 Cys His Cys Ile
 305

<210> 5

<211> 621

<212> DNA

<213> Homo sapience

<400> 5

atggctggac ctgccaccca gagcccatg aagctgatgg ccctgcagct gctgctgtgg 60

5/78

```

cacagtgcac tctggacagt gcaggaagcc acccccctgg gccctgccag ctccctgccc 120
cagagcttcc tgctcaagtg cttagagcaa gtgaggaaga tccagggcga tggcgcagcg 180
ctccaggaga agctggtgag tgagtgtgcc acctacaagc tgtgccaccc cgaggagctg 240
gtgtgtctcg gacactctct gggcatcccc tgggctcccc tgagcagctg cccagccag 300
gccctgcagc tggcaggctg cttgagccaa ctccatagcg gccttttctt ctaccagggg 360
ctcctgcagg ccctggaagg gatctcccc gagttgggtc ccaccttgga cactgcag 420
ctggacgtcg ccgactttgc caccaccatc tggcagcaga tggaagaact gggaatggcc 480
cctgccctgc agcccaccca gggtgccatg ccggccttcg cctctgcttt ccagcgccgg 540
gcaggagggg tcctggttgc ctcccatctg cagagcttcc tggaggtgtc gtaccgcgtt 600
ctacgccacc ttgccagcc c 621

```

<210> 6

<211> 207

<212> PRT

<213> Homo sapience

<400> 6

```

Met Ala Gly Pro Ala Thr Gln Ser Pro Met Lys Leu Met Ala Leu Gln
      5              10              15
Leu Leu Leu Trp His Ser Ala Leu Trp Thr Val Gln Glu Ala Thr Pro
      20              25              30
Leu Gly Pro Ala Ser Ser Leu Pro Gln Ser Phe Leu Leu Lys Cys Leu
      35              40              45
Glu Gln Val Arg Lys Ile Gln Gly Asp Gly Ala Ala Leu Gln Glu Lys
      50              55              60
Leu Val Ser Glu Cys Ala Thr Tyr Lys Leu Cys His Pro Glu Glu Leu
      65              70              75              80
Val Leu Leu Gly His Ser Leu Gly Ile Pro Trp Ala Pro Leu Ser Ser
      85              90              95
Cys Pro Ser Gln Ala Leu Gln Leu Ala Gly Cys Leu Ser Gln Leu His
      100             105             110
Ser Gly Leu Phe Leu Tyr Gln Gly Leu Leu Gln Ala Leu Glu Gly Ile
      115             120             125
Ser Pro Glu Leu Gly Pro Thr Leu Asp Thr Leu Gln Leu Asp Val Ala
      130             135             140
Asp Phe Ala Thr Thr Ile Trp Gln Gln Met Glu Glu Leu Gly Met Ala
      145             150             155             160
Pro Ala Leu Gln Pro Thr Gln Gly Ala Met Pro Ala Phe Ala Ser Ala

```

				165					170					175					
Phe	Gln	Arg	Arg	Ala	Gly	Gly	Val	Leu	Val	Ala	Ser	His	Leu	Gln	Ser				
				180					185					190					
Phe	Leu	Glu	Val	Ser	Tyr	Arg	Val	Leu	Arg	His	Leu	Ala	Gln	Pro					
				195				200					205						

<400> 7							
atgaaggaga	gacgggcccc	ccagccagtc	gtggccagat	gtaagctcgt	tctggtcggg		60
gacgtgcagt	gtgggaagac	cgcgatgttg	caagtgttag	cgaaggattg	ctatccagag		120
acctatgtgc	ccaccgtgtt	cgaaaattac	acagcctgtt	tggagacaga	ggaacagagg		180
gtggagctta	gtctctggga	tacctcagga	tctccctact	acgataatgt	ccgtccactc		240
tgctacagcg	actcggatgc	agtattacta	tgttttgaca	tcagccgtcc	agagacagtg		300
gacagcgcac	tcaagaagtg	gaggacagaa	atcctagatt	attgtcccag	caccgcggtt		360
ttgctcattg	gctgcaagac	agacctgcga	acagacctga	gtactctgat	ggagctgtcc		420
caccagaagc	aggcgcccat	ctcctatgag	cagggttgtg	caatagcaaa	gcagctgggt		480
gcagaaatct	acctggaagg	ctcagctttc	acctcagaaa	agagcatcca	cagcatcttt		540
cggacggcat	ccatgctgtg	tctgaacaag	cctagcccac	tgccccagaa	gagccctgtc		600
cgaagcctct	ccaaacgact	gctccacctc	cccagtcgct	ctgaactcat	ctcttctacc		660
ttcaagaagg	aaaaggccaa	aagctgttcc	attatg				696

<400> 8

Met Lys Glu Arg Arg Ala Pro Gln Pro Val Val Ala Arg Cys Lys Leu
5 10 15

Val Leu Val Gly Asp Val Gln Cys Gly Lys Thr Ala Met Leu Gln Val
20 25 30

Leu Ala Lys Asp Cys Tyr Pro Glu Thr Tyr Val Pro Thr Val Phe Glu
35 40 45

Asn Tyr Thr Ala Cys Leu Glu Thr Glu Glu Gln Arg Val Glu Leu Ser

7/78

50 55 60
 Leu Trp Asp Thr Ser Gly Ser Pro Tyr Tyr Asp Asn Val Arg Pro Leu
 65 70 75 80
 Cys Tyr Ser Asp Ser Asp Ala Val Leu Leu Cys Phe Asp Ile Ser Arg
 85 90 95
 Pro Glu Thr Val Asp Ser Ala Leu Lys Lys Trp Arg Thr Glu Ile Leu
 100 105 110
 Asp Tyr Cys Pro Ser Thr Arg Val Leu Leu Ile Gly Cys Lys Thr Asp
 115 120 125
 Leu Arg Thr Asp Leu Ser Thr Leu Met Glu Leu Ser His Gln Lys Gln
 130 135 140
 Ala Pro Ile Ser Tyr Glu Gln Gly Cys Ala Ile Ala Lys Gln Leu Gly
 145 150 155 160
 Ala Glu Ile Tyr Leu Glu Gly Ser Ala Phe Thr Ser Glu Lys Ser Ile
 165 170 175
 His Ser Ile Phe Arg Thr Ala Ser Met Leu Cys Leu Asn Lys Pro Ser
 180 185 190
 Pro Leu Pro Gln Lys Ser Pro Val Arg Ser Leu Ser Lys Arg Leu Leu
 195 200 205
 His Leu Pro Ser Arg Ser Glu Leu Ile Ser Ser Thr Phe Lys Lys Glu
 210 215 220
 Lys Ala Lys Ser Cys Ser Ile Met
 225 230

<210> 9

<211> 744

<212> DNA

<213> Homo sapience

<400> 9

atggagagag ccagtctgat ccagaaggcc aagctggcag agcaggccga acgctatgag 60
 gacatggcag ccttcatgaa aggcgccgtg gagaagggcg aggagctctc ctgcgaagag 120
 cgaaacctgc tctcagtagc ctataagaac gtggtgggcg gccagagggc tgcctggagg 180
 gtgctgtcca gtattgagca gaaaagcaac gaggagggtc cggaggagaa ggggcccag 240
 gtgctgtgagt accgggagaa ggtggagact gagctccagg gcgtgtgcga caccgtgctg 300
 ggctgtctgg acagccacct catcaaggag gccggggacg ccgagagccg ggtcttctac 360
 ctgaagatga agggtgacta ctaccgttac ctggccgagg tggccaccgg tgacgacaag 420
 aagcgcata ttgactcagc ccggtcagcc taccaggagg ccatggacat cagcaagaag 480

8/78

gagatgccgc ccaccaaccc catccgcctg ggcttggccc tgaacttttc cgtcttcac 540
 tacgagatcg ccaacagccc cgaggaggcc atctctctgg ccaagaccac tttcgacgag 600
 gccatggctg atctgcacac cctcagcgag gactcctaca aagacagcac cctcatcatg 660
 cagctgctgc gagacaacct gacactgtgg acggccgaca acgccgggga agaggggggc 720
 gaggctcccc aggagcccca gagc 744

<210> 10

<211> 248

<212> PRT

<213> Homo sapience

<400> 10

Met Glu Arg Ala Ser Leu Ile Gln Lys Ala Lys Leu Ala Glu Gln Ala
 5 10 15
 Glu Arg Tyr Glu Asp Met Ala Ala Phe Met Lys Gly Ala Val Glu Lys
 20 25 30
 Gly Glu Glu Leu Ser Cys Glu Glu Arg Asn Leu Leu Ser Val Ala Tyr
 35 40 45
 Lys Asn Val Val Gly Gly Gln Arg Ala Ala Trp Arg Val Leu Ser Ser
 50 55 60
 Ile Glu Gln Lys Ser Asn Glu Glu Gly Ser Glu Glu Lys Gly Pro Glu
 65 70 75 80
 Val Arg Glu Tyr Arg Glu Lys Val Glu Thr Glu Leu Gln Gly Val Cys
 85 90 95
 Asp Thr Val Leu Gly Leu Leu Asp Ser His Leu Ile Lys Glu Ala Gly
 100 105 110
 Asp Ala Glu Ser Arg Val Phe Tyr Leu Lys Met Lys Gly Asp Tyr Tyr
 115 120 125
 Arg Tyr Leu Ala Glu Val Ala Thr Gly Asp Asp Lys Lys Arg Ile Ile
 130 135 140
 Asp Ser Ala Arg Ser Ala Tyr Gln Glu Ala Met Asp Ile Ser Lys Lys
 145 150 155 160
 Glu Met Pro Pro Thr Asn Pro Ile Arg Leu Gly Leu Ala Leu Asn Phe
 165 170 175
 Ser Val Phe His Tyr Glu Ile Ala Asn Ser Pro Glu Glu Ala Ile Ser
 180 185 190
 Leu Ala Lys Thr Thr Phe Asp Glu Ala Met Ala Asp Leu His Thr Leu
 195 200 205

9/78

Ser Glu Asp Ser Tyr Lys Asp Ser Thr Leu Ile Met Gln Leu Leu Arg
 210 215 220
 Asp Asn Leu Thr Leu Trp Thr Ala Asp Asn Ala Gly Glu Glu Gly Gly
 225 230 235 240
 Glu Ala Pro Gln Glu Pro Gln Ser
 245

<210> 11

<211> 819

<212> DNA

<213> Homo sapience

<400> 11

```

atgggtcaga aggtcactgg agggatcaag actgtggaca tgagggaccc cacgtacagg    60
cccctgaagc aggagctcca gggctctggat tactgcaagc ccacccggct ggatctgcta    120
ctggacatgc cccctgtgtc ctatgatgtc cagctgctgc attcatggaa caacaacgac    180
cgatcgtca atgtctttgt gaaggaggac gacaagctca tctttcaccg gcatccggtg    240
gcccagagca cggacgctat caggggcaaa gtcgggtata cccgtgggct gcacgtgtgg    300
cagatcacgt gggccatgag acagcggggc acacacgccg tggtaggggt ggcgacggca    360
gacgcccccc tgcactctgt cgggtacaca accctcgtgg ggaataacca cgagtcctgg    420
ggctggggact tggggcgcaa cgggctctac cacgatggca agaaccagcc aagcaaaaca    480
taccagcct ttctggaacc agatgagaca ttcattgtcc ctgactcctt cctggtagcc    540
ctggacatgg acgacgggac tctgagcttc attgtggatg gacagtacat gggagtggct    600
tttcggggac tcaagggcaa aaaactgtat cctgtagtga gtgccgtctg gggccactgt    660
gagatccgaa tgcgtacttt gaacggactc gatcccagac cgctgccgct catggatttg    720
tgccgtcgtc cgggtgcgct ggccctgggg agggagcgcc tgggggagat ccacacgctg    780
ccgctgccgg cttccctcaa ggcctacctc ctctaccag    819

```

<210> 12

<211> 273

<212> PRT

<213> Homo sapience

<400> 12

Met Gly Gln Lys Val Thr Gly Gly Ile Lys Thr Val Asp Met Arg Asp
 5 10 15
 Pro Thr Tyr Arg Pro Leu Lys Gln Glu Leu Gln Gly Leu Asp Tyr Cys
 20 25 30

10/78

Lys Pro Thr Arg Leu Asp Leu Leu Leu Asp Met Pro Pro Val Ser Tyr
 35 40 45
 Asp Val Gln Leu Leu His Ser Trp Asn Asn Asn Asp Arg Ser Leu Asn
 50 55 60
 Val Phe Val Lys Glu Asp Asp Lys Leu Ile Phe His Arg His Pro Val
 65 70 75 80
 Ala Gln Ser Thr Asp Ala Ile Arg Gly Lys Val Gly Tyr Thr Arg Gly
 85 90 95
 Leu His Val Trp Gln Ile Thr Trp Ala Met Arg Gln Arg Gly Thr His
 100 105 110
 Ala Val Val Gly Val Ala Thr Ala Asp Ala Pro Leu His Ser Val Gly
 115 120 125
 Tyr Thr Thr Leu Val Gly Asn Asn His Glu Ser Trp Gly Trp Asp Leu
 130 135 140
 Gly Arg Asn Arg Leu Tyr His Asp Gly Lys Asn Gln Pro Ser Lys Thr
 145 150 155 160
 Tyr Pro Ala Phe Leu Glu Pro Asp Glu Thr Phe Ile Val Pro Asp Ser
 165 170 175
 Phe Leu Val Ala Leu Asp Met Asp Asp Gly Thr Leu Ser Phe Ile Val
 180 185 190
 Asp Gly Gln Tyr Met Gly Val Ala Phe Arg Gly Leu Lys Gly Lys Lys
 195 200 205
 Leu Tyr Pro Val Val Ser Ala Val Trp Gly His Cys Glu Ile Arg Met
 210 215 220
 Arg Tyr Leu Asn Gly Leu Asp Pro Glu Pro Leu Pro Leu Met Asp Leu
 225 230 235 240
 Cys Arg Arg Ser Val Arg Leu Ala Leu Gly Arg Glu Arg Leu Gly Glu
 245 250 255
 Ile His Thr Leu Pro Leu Pro Ala Ser Leu Lys Ala Tyr Leu Leu Tyr
 260 265 270
 Gln

<210> 13

<211> 2370

<212> DNA

<213> Homo sapience

<400> 13

atggctgaac aagtccttcc tcaggctttg tatttgagca atatgcggaa agctgtgaag 60
 atacgggaga gaactccaga agacattttt aaacctacta atgggatcat tcatcatttt 120
 aaaacccatgc accgatacac actggaaatg ttcagaactt gccagttttg tcctcagttt 180
 cgggagatca tccacaaagc cctcatcgac agaaacatcc aggccaccct ggaaagccag 240
 aagaaactca actggtgtcg agaagtccgg aagcttgtgg cgctgaaaac gaacggtgac 300
 ggcaattgcc tcatgcatgc cacttctcag tacatgtggg gcgttcagga cacagacttg 360
 gtactgagga aggcgtgtt cagcacgctc aaggaaacag acacacgcaa ctttaaattc 420
 cgctggcaac tggagtctct caaatctcag gaatttgttg aaacggggct ttgctatgat 480
 actcggaaact ggaatgatga atgggacaat cttatcaaaa tggcttccac agacacaccc 540
 atggcccga gtaggacttca gtacaactca ctggaagaaa tacacatatt tgtcctttgc 600
 aacatcctca gaaggccaat cattgtcatt tcagacaaaa tgctaagaag tttggaatca 660
 ggttccaatt tcgccccctt gaaagtgggt ggaatttact tgcctctcca ctggcctgcc 720
 caggaatgct acagataccc cattgttctc ggctatgaca gccatcattt tgtacccttg 780
 gtgaccctga aggacagtgg gcctgaaatc cgagctgttc cacttgtaa cagagaccgg 840
 ggaagatttg aagacttaaa agttcacttt ttgacagatc ctgaaaatga gatgaaggag 900
 aagctcttaa aagagtactt aatggtgata gaaatccccg tccaaggctg ggaccatggc 960
 acaactcatc tcatcaatgc cgcaaagttg gatgaagcta acttaccaaa agaaatcaat 1020
 ctggtagatg attactttga acttggtcag catgagtaca agaaatggca ggaaaacagc 1080
 gagcagggga ggagagaggg gcacgccag aatcccatgg aaccttcgt gccccagctt 1140
 tctctcatgg atgtaaaatg tgaaacgccc aactgcccc tcttcatgtc tgtgaacacc 1200
 cagcctttat gccatgagtg ctgagagagg cggcaaaaga atcaaaacaa actcccaaag 1260
 ctgaaactca agccgggccc tgaggggctc cctggcatgg cgctcggggc ctctcgggga 1320
 gaagcctatg agcccttggc gtggaaccct gaggagtcca ctggggggcc tcattcggcc 1380
 ccaccgacag caccagccc ttttctgttc agtgagacca ctgcatgaa gtgcaggagc 1440
 cccggctgcc ccttcacact gaatgtgcag cacaacgat tttgtgaacg ttgccacaac 1500
 gcccggcaac ttcacgccag ccacgcccc gaccacacaa ggcaattgga tcccgggaag 1560
 tgccaagcct gcctccagga tgttaccagg acatttaatg ggatctgcag tacttgcttc 1620
 aaaaggacta cagcagaggc ctctccagc ctgacacca gcctccctcc ttctgtcac 1680
 cagcgttcca agtcagatcc ctgcggctc gtccggagcc cctccccga ttcttgccac 1740
 agagctggaa acgacgccc tgctggctgc ctgtctcaag ctgcacggac tcctggggac 1800
 aggacgggga cgagcaagtg cagaaaagcc ggctgcgtgt attttgggac tccagaaaac 1860
 aagggctttt gcacactgtg tttcatcgag tacagagaaa acaaacattt tgctgtgcc 1920
 tcagggaag tcagtccac agcgtccagg ttccagaaca ccattccgtg cctggggagg 1980
 gaatcgcca cccttggaag cccatgttt gaaggatact gccagaagt tttcattgaa 2040
 gctcagaatc agagatttca tgaggccaaa aggacagaag agcaactgag atcgagccag 2100
 cgagagatg tgctcgaac cacacaaagc acctcaaggc ccaagtgcgc cgggcctcc 2160
 tgcaagaaca tcctggcctg ccgcagcgag gagctctgca tggagtgtca gcatcccaac 2220
 cagaggatgg gccctggggc ccaccggggt gagcctgccc ccgaagaccc cccaagcag 2280

12/78

cgttgccggg ccccgccctg tgatcatttt ggcaatgccca agtgcaacgg ctactgcaac 2340
 gaatgccttc agttcaagca gatgtatggc 2370

<210> 14

<211> 790

<212> PRT

<213> Homo sapience

<400> 14

Met Ala Glu Gln Val Leu Pro Gln Ala Leu Tyr Leu Ser Asn Met Arg
 5 10 15
 Lys Ala Val Lys Ile Arg Glu Arg Thr Pro Glu Asp Ile Phe Lys Pro
 20 25 30
 Thr Asn Gly Ile Ile His His Phe Lys Thr Met His Arg Tyr Thr Leu
 35 40 45
 Glu Met Phe Arg Thr Cys Gln Phe Cys Pro Gln Phe Arg Glu Ile Ile
 50 55 60
 His Lys Ala Leu Ile Asp Arg Asn Ile Gln Ala Thr Leu Glu Ser Gln
 65 70 75 80
 Lys Lys Leu Asn Trp Cys Arg Glu Val Arg Lys Leu Val Ala Leu Lys
 85 90 95
 Thr Asn Gly Asp Gly Asn Cys Leu Met His Ala Thr Ser Gln Tyr Met
 100 105 110
 Trp Gly Val Gln Asp Thr Asp Leu Val Leu Arg Lys Ala Leu Phe Ser
 115 120 125
 Thr Leu Lys Glu Thr Asp Thr Arg Asn Phe Lys Phe Arg Trp Gln Leu
 130 135 140
 Glu Ser Leu Lys Ser Gln Glu Phe Val Glu Thr Gly Leu Cys Tyr Asp
 145 150 155 160
 Thr Arg Asn Trp Asn Asp Glu Trp Asp Asn Leu Ile Lys Met Ala Ser
 165 170 175
 Thr Asp Thr Pro Met Ala Arg Ser Gly Leu Gln Tyr Asn Ser Leu Glu
 180 185 190
 Glu Ile His Ile Phe Val Leu Cys Asn Ile Leu Arg Arg Pro Ile Ile
 195 200 205
 Val Ile Ser Asp Lys Met Leu Arg Ser Leu Glu Ser Gly Ser Asn Phe
 210 215 220
 Ala Pro Leu Lys Val Gly Gly Ile Tyr Leu Pro Leu His Trp Pro Ala

13/78

225 230 235 240
 Gln Glu Cys Tyr Arg Tyr Pro Ile Val Leu Gly Tyr Asp Ser His His
 245 250 255
 Phe Val Pro Leu Val Thr Leu Lys Asp Ser Gly Pro Glu Ile Arg Ala
 260 265 270
 Val Pro Leu Val Asn Arg Asp Arg Gly Arg Phe Glu Asp Leu Lys Val
 275 280 285
 His Phe Leu Thr Asp Pro Glu Asn Glu Met Lys Glu Lys Leu Leu Lys
 290 295 300
 Glu Tyr Leu Met Val Ile Glu Ile Pro Val Gln Gly Trp Asp His Gly
 305 310 315 320
 Thr Thr His Leu Ile Asn Ala Ala Lys Leu Asp Glu Ala Asn Leu Pro
 325 330 335
 Lys Glu Ile Asn Leu Val Asp Asp Tyr Phe Glu Leu Val Gln His Glu
 340 345 350
 Tyr Lys Lys Trp Gln Glu Asn Ser Glu Gln Gly Arg Arg Glu Gly His
 355 360 365
 Ala Gln Asn Pro Met Glu Pro Ser Val Pro Gln Leu Ser Leu Met Asp
 370 375 380
 Val Lys Cys Glu Thr Pro Asn Cys Pro Phe Phe Met Ser Val Asn Thr
 385 390 395 400
 Gln Pro Leu Cys His Glu Cys Ser Glu Arg Arg Gln Lys Asn Gln Asn
 405 410 415
 Lys Leu Pro Lys Leu Asn Ser Lys Pro Gly Pro Glu Gly Leu Pro Gly
 420 425 430
 Met Ala Leu Gly Ala Ser Arg Gly Glu Ala Tyr Glu Pro Leu Ala Trp
 435 440 445
 Asn Pro Glu Glu Ser Thr Gly Gly Pro His Ser Ala Pro Pro Thr Ala
 450 455 460
 Pro Ser Pro Phe Leu Phe Ser Glu Thr Thr Ala Met Lys Cys Arg Ser
 465 470 475 480
 Pro Gly Cys Pro Phe Thr Leu Asn Val Gln His Asn Gly Phe Cys Glu
 485 490 495
 Arg Cys His Asn Ala Arg Gln Leu His Ala Ser His Ala Pro Asp His
 500 505 510
 Thr Arg His Leu Asp Pro Gly Lys Cys Gln Ala Cys Leu Gln Asp Val
 515 520 525
 Thr Arg Thr Phe Asn Gly Ile Cys Ser Thr Cys Phe Lys Arg Thr Thr

14/78

530	535	540	
Ala Glu Ala Ser Ser Ser Leu Ser Thr Ser Leu Pro Pro Ser Cys His			
545	550	555	560
Gln Arg Ser Lys Ser Asp Pro Ser Arg Leu Val Arg Ser Pro Ser Pro			
	565	570	575
His Ser Cys His Arg Ala Gly Asn Asp Ala Pro Ala Gly Cys Leu Ser			
	580	585	590
Gln Ala Ala Arg Thr Pro Gly Asp Arg Thr Gly Thr Ser Lys Cys Arg			
	595	600	605
Lys Ala Gly Cys Val Tyr Phe Gly Thr Pro Glu Asn Lys Gly Phe Cys			
	610	615	620
Thr Leu Cys Phe Ile Glu Tyr Arg Glu Asn Lys His Phe Ala Ala Ala			
625	630	635	640
Ser Gly Lys Val Ser Pro Thr Ala Ser Arg Phe Gln Asn Thr Ile Pro			
	645	650	655
Cys Leu Gly Arg Glu Cys Gly Thr Leu Gly Ser Thr Met Phe Glu Gly			
	660	665	670
Tyr Cys Gln Lys Cys Phe Ile Glu Ala Gln Asn Gln Arg Phe His Glu			
	675	680	685
Ala Lys Arg Thr Glu Glu Gln Leu Arg Ser Ser Gln Arg Arg Asp Val			
	690	695	700
Pro Arg Thr Thr Gln Ser Thr Ser Arg Pro Lys Cys Ala Arg Ala Ser			
705	710	715	720
Cys Lys Asn Ile Leu Ala Cys Arg Ser Glu Glu Leu Cys Met Glu Cys			
	725	730	735
Gln His Pro Asn Gln Arg Met Gly Pro Gly Ala His Arg Gly Glu Pro			
	740	745	750
Ala Pro Glu Asp Pro Pro Lys Gln Arg Cys Arg Ala Pro Ala Cys Asp			
	755	760	765
His Phe Gly Asn Ala Lys Cys Asn Gly Tyr Cys Asn Glu Cys Phe Gln			
	770	775	780
Phe Lys Gln Met Tyr Gly			
785	790		

<210> 15

<211> 831

<212> DNA

<213> Homo sapience

<400> 15

```

atgatcatct taatttactt atttctcttg ctatgggaag aactcaagg atggggattc   60
aaggatggaa tttttcataa ctccatatgg cttgaacgag cagccggtgt gtaccacaga  120
gaagcacggt ctggcaaata caagctcacc tacgcagaag ctaaggcggg gtgtgaattt  180
gaaggcggcc atctcgcaac ttacaagcag ctagaggcag ccagaaaaat tggatttcat  240
gtctgtgctg ctggatggat ggctaagggc agagttagg atccccattgt gaagccaggg  300
cccaactgtg gatttggaaa aactggcatt attgattatg gaatccgtct caataggagt  360
gaaagatggg atgcctattg ctacaaccca cagcgaagg agtgtggtgg cgtctttaca  420
gatccaaagc aaatttttaa atctccaggc ttcccaaatg agtacgaaga taaccaaate  480
tgctactggc acattagact caagtatggg cagcgtattc acctgagttt tttagatttt  540
gaccttgaag atgaccaggg ttgcttggct gattatgttg aaatatatga cagttacgat  600
gatgtccatg gctttgtggg aagatactgt ggagatgagc ttccagatga catcatcagt  660
acaggaaatg tcatgacctt gaagtttcta agtgatgctt cagtacagc tggaggtttc  720
caaatcaaat atgttgcaat ggatcctgta tccaaatcca gtcaaggaaa aaatacaagt  780
actacttcta ctggaataa aaacttttta gctggaagat ttagccactt a           831

```

<210> 16

<211> 277

<212> PRT

<213> Homo sapience

<400> 16

```

Met Ile Ile Leu Ile Tyr Leu Phe Leu Leu Leu Trp Glu Asp Thr Gln
      5              10              15
Gly Trp Gly Phe Lys Asp Gly Ile Phe His Asn Ser Ile Trp Leu Glu
      20              25              30
Arg Ala Ala Gly Val Tyr His Arg Glu Ala Arg Ser Gly Lys Tyr Lys
      35              40              45
Leu Thr Tyr Ala Glu Ala Lys Ala Val Cys Glu Phe Glu Gly Gly His
      50              55              60
Leu Ala Thr Tyr Lys Gln Leu Glu Ala Ala Arg Lys Ile Gly Phe His
      65              70              75              80
Val Cys Ala Ala Gly Trp Met Ala Lys Gly Arg Val Gly Tyr Pro Ile
      85              90              95
Val Lys Pro Gly Pro Asn Cys Gly Phe Gly Lys Thr Gly Ile Ile Asp
      100             105             110
Tyr Gly Ile Arg Leu Asn Arg Ser Glu Arg Trp Asp Ala Tyr Cys Tyr

```

16/78

115 120 125
 Asn Pro His Ala Lys Glu Cys Gly Gly Val Phe Thr Asp Pro Lys Gln
 130 135 140
 Ile Phe Lys Ser Pro Gly Phe Pro Asn Glu Tyr Glu Asp Asn Gln Ile
 145 150 155 160
 Cys Tyr Trp His Ile Arg Leu Lys Tyr Gly Gln Arg Ile His Leu Ser
 165 170 175
 Phe Leu Asp Phe Asp Leu Glu Asp Asp Pro Gly Cys Leu Ala Asp Tyr
 180 185 190
 Val Glu Ile Tyr Asp Ser Tyr Asp Asp Val His Gly Phe Val Gly Arg
 195 200 205
 Tyr Cys Gly Asp Glu Leu Pro Asp Asp Ile Ile Ser Thr Gly Asn Val
 210 215 220
 Met Thr Leu Lys Phe Leu Ser Asp Ala Ser Val Thr Ala Gly Gly Phe
 225 230 235 240
 Gln Ile Lys Tyr Val Ala Met Asp Pro Val Ser Lys Ser Ser Gln Gly
 245 250 255
 Lys Asn Thr Ser Thr Thr Ser Thr Gly Asn Lys Asn Phe Leu Ala Gly
 260 265 270
 Arg Phe Ser His Leu
 275

<210> 17

<211> 468

<212> DNA

<213> Homo sapience

<400> 17

```

atgtgtcact ctcgcagctg ccacccgacc atgaccatcc tgcaggcccc gaccccggcc   60
ccctccacca tcccgggacc ccggcggggc tccggtcctg agatcttcac cttcgaccct   120
ctcccgagc  ccgcagcggc ccctgccggg cgccccagcg cctctcgcg  gcaccgaaag   180
cgcagccgca gggttctcta ccctcgagtg gtccggcgcc agctgccagt cgaggaaacc   240
aaccagcca  aaaggttct ctttctgctg ctaccatcg tcttctgcca gatcctgat   300
gctgaagagg gtgtgccggc gccctgcct ccagaggacg cccctaacgc cgcacccctg   360
gcgccccacc ctgtgtcccc cgtcctcgag ccctttaatc tgacttcgga gccctcggac   420
tacgtcttgg acctcagcac tttcctccag caacacccgg ccgccttc   468

```

<210> 18

17/78

<211> 156

<212> PRT

<213> Homo sapience

<400> 18

Met Cys His Ser Arg Ser Cys His Pro Thr Met Thr Ile Leu Gln Ala
 5 10 15
 Pro Thr Pro Ala Pro Ser Thr Ile Pro Gly Pro Arg Arg Gly Ser Gly
 20 25 30
 Pro Glu Ile Phe Thr Phe Asp Pro Leu Pro Glu Pro Ala Ala Ala Pro
 35 40 45
 Ala Gly Arg Pro Ser Ala Ser Arg Gly His Arg Lys Arg Ser Arg Arg
 50 55 60
 Val Leu Tyr Pro Arg Val Val Arg Arg Gln Leu Pro Val Glu Glu Pro
 65 70 75 80
 Asn Pro Ala Lys Arg Leu Leu Phe Leu Leu Leu Thr Ile Val Phe Cys
 85 90 95
 Gln Ile Leu Met Ala Glu Glu Gly Val Pro Ala Pro Leu Pro Pro Glu
 100 105 110
 Asp Ala Pro Asn Ala Ala Ser Leu Ala Pro Thr Pro Val Ser Pro Val
 115 120 125
 Leu Glu Pro Phe Asn Leu Thr Ser Glu Pro Ser Asp Tyr Ala Leu Asp
 130 135 140
 Leu Ser Thr Phe Leu Gln Gln His Pro Ala Ala Phe
 145 150 155

<210> 19

<211> 495

<212> DNA

<213> Homo sapience

<400> 19

atgacttttg aggaattctc ggctggagag cagaagaccg aaaggatgga taaggtagggg 60
 gatgccctgg aggaagtgtc cagcaaagcc ctgagtcagc gcacgatcac tgtcgggggtg 120
 tacgaagcgg ccaagctgtc caacgtcgac cccgataacg tgggtgtgtg cctgctggcg 180
 gcggacgagg acgacgacag agatgtggct ctgcagatcc acttcaccct gatccaggcg 240
 ttttgctgcg agaacgacat caacatcctg cgcgtcagca acccgggccc gctggcgggag 300
 ctccctgctct tggagaccga cgtggcccc gcggcgagcg agggcgccga gcagcccccg 360

18/78

gacctgcact gcgtgctggt gacgaatcca cattcatctc aatggaagga tcctgcctta 420
 agtcaactta tttgtttttg ccgggaaagt cgctacatgg atcaatgggt tccagtgatt 480
 aatctccctg aacgg 495

<210> 20

<211> 165

<212> PRT

<213> Homo sapience

<400> 20

Met Thr Leu Glu Glu Phe Ser Ala Gly Glu Gln Lys Thr Glu Arg Met
 5 10 15
 Asp Lys Val Gly Asp Ala Leu Glu Glu Val Leu Ser Lys Ala Leu Ser
 20 25 30
 Gln Arg Thr Ile Thr Val Gly Val Tyr Glu Ala Ala Lys Leu Leu Asn
 35 40 45
 Val Asp Pro Asp Asn Val Val Leu Cys Leu Leu Ala Ala Asp Glu Asp
 50 55 60
 Asp Asp Arg Asp Val Ala Leu Gln Ile His Phe Thr Leu Ile Gln Ala
 65 70 75 80
 Phe Cys Cys Glu Asn Asp Ile Asn Ile Leu Arg Val Ser Asn Pro Gly
 85 90 95
 Arg Leu Ala Glu Leu Leu Leu Leu Glu Thr Asp Ala Gly Pro Ala Ala
 100 105 110
 Ser Glu Gly Ala Glu Gln Pro Pro Asp Leu His Cys Val Leu Val Thr
 115 120 125
 Asn Pro His Ser Ser Gln Trp Lys Asp Pro Ala Leu Ser Gln Leu Ile
 130 135 140
 Cys Phe Cys Arg Glu Ser Arg Tyr Met Asp Gln Trp Val Pro Val Ile
 145 150 155 160
 Asn Leu Pro Glu Arg
 165

<210> 21

<211> 480

<212> DNA

<213> Homo sapience

<400> 21

```

atgacgctgg aagagctcgt ggcgtgcgac aacgcggcgc agaagatgca gacggtgacc    60
gccgcggtgg aggagctttt ggtggccgct cagcgccagg atcgccctcac agtgggggtg    120
tacgagtcgg ccaagttgat gaatgtggac ccagacagcg tggtcctctg cctcttggcc    180
attgacgagg aggaggagga tgacatcgcc ctgcaaatcc acttcacgct catccagtcc    240
ttctgctgtg acaacgacat caacatcgct cgggtgtcgg gcatgcagcg cctggcgagc    300
ctcctgggag agccggccga gaccagggc accaccgagg cccgagacct gcattgtctc    360
ctggtcacga accctcacac ggacgcctgg aagagccacg gcttggtgga ggtggccagc    420
tactgcgaag aaagccgggg caacaacagc tgggtcccct acatctctct tcaggaacgc    480

```

<210> 22

<211> 160

<212> PRT

<213> Homo sapience

<400> 22

```

Met Thr Leu Glu Glu Leu Val Ala Cys Asp Asn Ala Ala Gln Lys Met
           5              10              15
Gln Thr Val Thr Ala Ala Val Glu Glu Leu Leu Val Ala Ala Gln Arg
           20              25              30
Gln Asp Arg Leu Thr Val Gly Val Tyr Glu Ser Ala Lys Leu Met Asn
           35              40              45
Val Asp Pro Asp Ser Val Val Leu Cys Leu Leu Ala Ile Asp Glu Glu
           50              55              60
Glu Glu Asp Asp Ile Ala Leu Gln Ile His Phe Thr Leu Ile Gln Ser
           65              70              75              80
Phe Cys Cys Asp Asn Asp Ile Asn Ile Val Arg Val Ser Gly Met Gln
           85              90              95
Arg Leu Ala Gln Leu Leu Gly Glu Pro Ala Glu Thr Gln Gly Thr Thr
           100             105             110
Glu Ala Arg Asp Leu His Cys Leu Leu Val Thr Asn Pro His Thr Asp
           115             120             125
Ala Trp Lys Ser His Gly Leu Val Glu Val Ala Ser Tyr Cys Glu Glu
           130             135             140
Ser Arg Gly Asn Asn Gln Trp Val Pro Tyr Ile Ser Leu Gln Glu Arg
           145             150             155             160

```

<210> 23

20/78

<211> 531

<212> DNA

<213> Homo sapience

<400> 23

```

atggaaatct gcagaggcct ccgcagtcac ctaatcactc tcctcctctt cctgttccat    60
tcagagacga tctgccgacc ctctgggaga aaatccagca agatgcaagc cttcagaatc    120
tgggatgtta accagaagac cttctatctg aggaacaacc aactagttagc tggatacttg    180
caaggaccaa atgtcaatctt agaagaaaag atagatgtgg taccattga gcctcatgct    240
ctgttcttgg gaatccatgg agggaagatg tgcctgtcct gtgtcaagtc tggatgatgag    300
accagactcc agctggaggc agttaacatc actgacctga gcgagaacag aaagcaggac    360
aagcgcttcg ccttcatccg ctcagacagc ggccccacca ccagttttga gtctgccgcc    420
tgccccgggtt gggttcctctg cacagcgatg gaagctgacc agcccgtcag cctcaccaat    480
atgcctgacg aaggcgtcat ggtcaccaaa ttctaacttc aggaggacga g                    531

```

<210> 24

<211> 177

<212> PRT

<213> Homo sapience

<400> 24

```

Met Glu Ile Cys Arg Gly Leu Arg Ser His Leu Ile Thr Leu Leu Leu
      5              10              15
Phe Leu Phe His Ser Glu Thr Ile Cys Arg Pro Ser Gly Arg Lys Ser
      20              25              30
Ser Lys Met Gln Ala Phe Arg Ile Trp Asp Val Asn Gln Lys Thr Phe
      35              40              45
Tyr Leu Arg Asn Asn Gln Leu Val Ala Gly Tyr Leu Gln Gly Pro Asn
      50              55              60
Val Asn Leu Glu Glu Lys Ile Asp Val Val Pro Ile Glu Pro His Ala
      65              70              75              80
Leu Phe Leu Gly Ile His Gly Gly Lys Met Cys Leu Ser Cys Val Lys
      85              90              95
Ser Gly Asp Glu Thr Arg Leu Gln Leu Glu Ala Val Asn Ile Thr Asp
      100             105             110
Leu Ser Glu Asn Arg Lys Gln Asp Lys Arg Phe Ala Phe Ile Arg Ser
      115             120             125
Asp Ser Gly Pro Thr Thr Ser Phe Glu Ser Ala Ala Cys Pro Gly Trp

```

21/78

130 135 140
 Phe Leu Cys Thr Ala Met Glu Ala Asp Gln Pro Val Ser Leu Thr Asn
 145 150 155 160
 Met Pro Asp Glu Gly Val Met Val Thr Lys Phe Tyr Phe Gln Glu Asp
 165 170 175
 Glu

<210> 25

<211> 594

<212> DNA

<213> Homo sapience

<400> 25

atgaccctgc ggtgccttga gccctccggg aatggcgggg aaggacgcg gagccagtgg 60
 gggaccgcgg ggtcggcgga ggagccatcc ccgcaggcgg cgcgtctggc gaaggccctg 120
 cgggagctcg gtcagacagg atggtactgg ggaagtatga ctgttaatga agccaaagag 180
 aaattaaaag aggcaccaga aggaactttc ttgattagag atagctcgca ttcagactac 240
 ctactaaciaa tatctgttaa aacatcagct ggaccaacta atcttcgaat cgaataccaa 300
 gacggaaaat tcagattgga ctctatcata tgtgtcaaat ccaagcttaa acaatttgac 360
 agtgtggttc atctgatcga ctactatgtt cagatgtgca aggataagcg gacagggtcca 420
 gaagcccccc ggaacggcac tgttcacctt tatctgacca aaccgctcta cacgtcagca 480
 ccattctctg agcatctctg taggtcacc attaacaaaat gtaccggtgc catctgggga 540
 ctgcctttac caacaagact aaaagattac ttggaagaat ataaattcca ggta 594

<210> 26

<211> 198

<212> PRT

<213> Homo sapience

<400> 26

Met Thr Leu Arg Cys Leu Glu Pro Ser Gly Asn Gly Gly Glu Gly Thr
 5 10 15
 Arg Ser Gln Trp Gly Thr Ala Gly Ser Ala Glu Glu Pro Ser Pro Gln
 20 25 30
 Ala Ala Arg Leu Ala Lys Ala Leu Arg Glu Leu Gly Gln Thr Gly Trp
 35 40 45
 Tyr Trp Gly Ser Met Thr Val Asn Glu Ala Lys Glu Lys Leu Lys Glu
 50 55 60

22/78

Ala Pro Glu Gly Thr Phe Leu Ile Arg Asp Ser Ser His Ser Asp Tyr
65 70 75 80
Leu Leu Thr Ile Ser Val Lys Thr Ser Ala Gly Pro Thr Asn Leu Arg
85 90 95
Ile Glu Tyr Gln Asp Gly Lys Phe Arg Leu Asp Ser Ile Ile Cys Val
100 105 110
Lys Ser Lys Leu Lys Gln Phe Asp Ser Val Val His Leu Ile Asp Tyr
115 120 125
Tyr Val Gln Met Cys Lys Asp Lys Arg Thr Gly Pro Glu Ala Pro Arg
130 135 140
Asn Gly Thr Val His Leu Tyr Leu Thr Lys Pro Leu Tyr Thr Ser Ala
145 150 155 160
Pro Ser Leu Gln His Leu Cys Arg Leu Thr Ile Asn Lys Cys Thr Gly
165 170 175
Ala Ile Trp Gly Leu Pro Leu Pro Thr Arg Leu Lys Asp Tyr Leu Glu
180 185 190
Glu Tyr Lys Phe Gln Val
195

<210> 27

<211> 675

<212> DNA

<213> Homo sapience

<400> 27

```

atggtcacc acagcaagtt tcccgcgcc gggatgagcc gccccctgga caccagcctg 60
cgcctcaaga ccttcagctc caagagcgag taccagctgg tggtgaacgc agtgcgcaag 120
ctgcaggaga gcggtcttcta ctggagcgca gtgaccggcg gcgaggcgaa cctgctgctc 180
agtgccgagc ccgccggcac ctttctgata cgcgacagct cggaccagcg ccacttcttc 240
acgctcagcg tcaagaccca gtctgggacc aagaacctgc gcatccagtg tgaggggggc 300
agcttctctc tgcagagcga tccccggagc acgcagcccg tgccccgctt cgactgcgtg 360
ctcaagctgg tgtaccacta catgccgcc cctggagccc cctccttccc ctgccacct 420
actgaacct cctccgaggt gcccgagcag ccgtctgccc agccactccc tgggagtccc 480
cccagaagag cctattacat ctactccggg ggcgagaaga tccccctggt gttgagccgg 540
cccctctcct ccaacgtggc cactcttcag catctctgtc ggaagaccgt caacggccac 600
ctggactcct atgagaaagt caccagctg ccggggccca ttcgggagtt cctggaccag 660
tacgatgccc cgctt 675

```

23/78

<210> 28

<211> 225

<212> PRT

<213> Homo sapience

<400> 28

Met Val Thr His Ser Lys Phe Pro Ala Ala Gly Met Ser Arg Pro Leu
 5 10 15
 Asp Thr Ser Leu Arg Leu Lys Thr Phe Ser Ser Lys Ser Glu Tyr Gln
 20 25 30
 Leu Val Val Asn Ala Val Arg Lys Leu Gln Glu Ser Gly Phe Tyr Trp
 35 40 45
 Ser Ala Val Thr Gly Gly Glu Ala Asn Leu Leu Leu Ser Ala Glu Pro
 50 55 60
 Ala Gly Thr Phe Leu Ile Arg Asp Ser Ser Asp Gln Arg His Phe Phe
 65 70 75 80
 Thr Leu Ser Val Lys Thr Gln Ser Gly Thr Lys Asn Leu Arg Ile Gln
 85 90 95
 Cys Glu Gly Gly Ser Phe Ser Leu Gln Ser Asp Pro Arg Ser Thr Gln
 100 105 110
 Pro Val Pro Arg Phe Asp Cys Val Leu Lys Leu Val Tyr His Tyr Met
 115 120 125
 Pro Pro Pro Gly Ala Pro Ser Phe Pro Ser Pro Pro Thr Glu Pro Ser
 130 135 140
 Ser Glu Val Pro Glu Gln Pro Ser Ala Gln Pro Leu Pro Gly Ser Pro
 145 150 155 160
 Pro Arg Arg Ala Tyr Tyr Ile Tyr Ser Gly Gly Glu Lys Ile Pro Leu
 165 170 175
 Val Leu Ser Arg Pro Leu Ser Ser Asn Val Ala Thr Leu Gln His Leu
 180 185 190
 Cys Arg Lys Thr Val Asn Gly His Leu Asp Ser Tyr Glu Lys Val Thr
 195 200 205
 Gln Leu Pro Gly Pro Ile Arg Glu Phe Leu Asp Gln Tyr Asp Ala Pro
 210 215 220
 Leu
 225

<210> 29

24/78

<211> 1524

<212> DNA

<213> Homo sapience

<400> 29

```
atgaactgcc agcagctgtg gctgggcttc ctactcccca tgacagtctc aggccgggtc   60
ctggggcttg cagaggtggc gcccgtggac tacctgtcac aatatgggta cctacagaag  120
cctctagaag gatctaataa cttcaagcca gaagatatca ccgaggctct gagagctttt  180
caggaagcat ctgaacttcc agtctcaggt cagctggatg atgccacaag ggcccgcatt  240
aggcagcctc gttgtggcct agaggatccc ttcaaccaga agacccttaa atacctgttg  300
ctggggccgt ggagaaagaa gcacctgact ttccgcatct tgaacctgcc ctccaccctt  360
ccaccccaca cagcccgggc agccctgcgt caagccttcc aggactggag caatgtggct  420
cccttgacct tccaagaggt gcaggctggg gcggtgaca tccgcctctc cttccatggc  480
cgccaaagct cgtactgttc caatactttt gatgggcctg ggagagtctt ggcccatgcc  540
gacatcccag agctggggcag tgtgcacttc gacgaagacg agttctggac tgaggggacc  600
taccgtgggg tgaacctgcg catcattgca gcccatgaag tgggccatgc tctggggctt  660
gggcactccc gatattccca ggccctcatg gcccagctct acgagggcta ccggccccac  720
tttaagctgc acccagatga tgtggcaggg atccaggctc tctatggcaa gaagagtcca  780
gtgataaggg atgaggaaga agaagagaca gagctgcccc ctgtgcccc agtgcccaca  840
gaaccagctc ccatgccaga cccttgacgt agtgaactgg atgcatgat gctggggccc  900
cgtgggaaga cctatgcttt caagggggac tatgtgtgga ctgtatcaga ttcaggaccg  960
ggccccttgt tccgagtgtc tggcctttgg gaggggctcc ccggaaacct ggatgctgct 1020
gtctactcgc ctgcaacaca atggattcac ttctttaagg gagacaaggt gtggcgctac 1080
attaatttca agatgtctcc tggcttcccc aagaagctga atagggtaga acctaacctg 1140
gatgcagctc tctattggcc tctcaaccaa aaggtgttcc tctttaaggg ctccgggtac 1200
tggcagtggg acgagctagc ccgaactgac ttcagcagct accccaaacc aatcaaggg 1260
ttgtttacgg gagtgccaaa ccagccctcg gctgctatga gttggcaaga tggccgagtc 1320
tacttcttca agggcaaagt ctactggcgc ctcaaccagc agcttcgagt agagaaaggc 1380
tatcccagaa atatttccca caactggatg cactgtcgtc cccggactat agacactacc 1440
ccatcaggtg ggaataccac tccctcaggt acgggcataa ccttgatac cactctctca 1500
gccacagaaa ccacgtttga atac                                     1524
```

<210> 30

<211> 508

<212> PRT

<213> Homo sapience

<400> 30

25/78

Met Asn Cys Gln Gln Leu Trp Leu Gly Phe Leu Leu Pro Met Thr Val
 5 10 15
 Ser Gly Arg Val Leu Gly Leu Ala Glu Val Ala Pro Val Asp Tyr Leu
 20 25 30
 Ser Gln Tyr Gly Tyr Leu Gln Lys Pro Leu Glu Gly Ser Asn Asn Phe
 35 40 45
 Lys Pro Glu Asp Ile Thr Glu Ala Leu Arg Ala Phe Gln Glu Ala Ser
 50 55 60
 Glu Leu Pro Val Ser Gly Gln Leu Asp Asp Ala Thr Arg Ala Arg Met
 65 70 75 80
 Arg Gln Pro Arg Cys Gly Leu Glu Asp Pro Phe Asn Gln Lys Thr Leu
 85 90 95
 Lys Tyr Leu Leu Leu Gly Arg Trp Arg Lys Lys His Leu Thr Phe Arg
 100 105 110
 Ile Leu Asn Leu Pro Ser Thr Leu Pro Pro His Thr Ala Arg Ala Ala
 115 120 125
 Leu Arg Gln Ala Phe Gln Asp Trp Ser Asn Val Ala Pro Leu Thr Phe
 130 135 140
 Gln Glu Val Gln Ala Gly Ala Ala Asp Ile Arg Leu Ser Phe His Gly
 145 150 155 160
 Arg Gln Ser Ser Tyr Cys Ser Asn Thr Phe Asp Gly Pro Gly Arg Val
 165 170 175
 Leu Ala His Ala Asp Ile Pro Glu Leu Gly Ser Val His Phe Asp Glu
 180 185 190
 Asp Glu Phe Trp Thr Glu Gly Thr Tyr Arg Gly Val Asn Leu Arg Ile
 195 200 205
 Ile Ala Ala His Glu Val Gly His Ala Leu Gly Leu Gly His Ser Arg
 210 215 220
 Tyr Ser Gln Ala Leu Met Ala Pro Val Tyr Glu Gly Tyr Arg Pro His
 225 230 235 240
 Phe Lys Leu His Pro Asp Asp Val Ala Gly Ile Gln Ala Leu Tyr Gly
 245 250 255
 Lys Lys Ser Pro Val Ile Arg Asp Glu Glu Glu Glu Glu Thr Glu Leu
 260 265 270
 Pro Thr Val Pro Pro Val Pro Thr Glu Pro Ser Pro Met Pro Asp Pro
 275 280 285
 Cys Ser Ser Glu Leu Asp Ala Met Met Leu Gly Pro Arg Gly Lys Thr
 290 295 300

26/78

Tyr Ala Phe Lys Gly Asp Tyr Val Trp Thr Val Ser Asp Ser Gly Pro
 305 310 315 320
 Gly Pro Leu Phe Arg Val Ser Ala Leu Trp Glu Gly Leu Pro Gly Asn
 325 330 335
 Leu Asp Ala Ala Val Tyr Ser Pro Arg Thr Gln Trp Ile His Phe Phe
 340 345 350
 Lys Gly Asp Lys Val Trp Arg Tyr Ile Asn Phe Lys Met Ser Pro Gly
 355 360 365
 Phe Pro Lys Lys Leu Asn Arg Val Glu Pro Asn Leu Asp Ala Ala Leu
 370 375 380
 Tyr Trp Pro Leu Asn Gln Lys Val Phe Leu Phe Lys Gly Ser Gly Tyr
 385 390 395 400
 Trp Gln Trp Asp Glu Leu Ala Arg Thr Asp Phe Ser Ser Tyr Pro Lys
 405 410 415
 Pro Ile Lys Gly Leu Phe Thr Gly Val Pro Asn Gln Pro Ser Ala Ala
 420 425 430
 Met Ser Trp Gln Asp Gly Arg Val Tyr Phe Phe Lys Gly Lys Val Tyr
 435 440 445
 Trp Arg Leu Asn Gln Gln Leu Arg Val Glu Lys Gly Tyr Pro Arg Asn
 450 455 460
 Ile Ser His Asn Trp Met His Cys Arg Pro Arg Thr Ile Asp Thr Thr
 465 470 475 480
 Pro Ser Gly Gly Asn Thr Thr Pro Ser Gly Thr Gly Ile Thr Leu Asp
 485 490 495
 Thr Thr Leu Ser Ala Thr Glu Thr Thr Phe Glu Tyr
 500 505

<210> 31

<211> 942

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 31

atggggctgg aggcggcgcg cgagctggag tgcgcggcgc tgggcacgct gctgcgggat 60
 ccgcgggagg cggaacgcac gctgctgctg gactgccgcc ccttcctggc cttctgccgg 120
 cgccacgtgc gcgccgcgcg gccagtgcct tggaacgcgc tgctgcggcg ccgcgcgcgc 180
 ggccctcctg ccgccgttct cgctgcctg ctgcccgacc gcgcgctgcg gacgcgcctg 240
 gtccgcgggg agctggcgcg ggccgtggtg ctggacgagg gcagtgcctc ggtggcggag 300

27/78

```

ctccggccccg acagcccggc tcatgtgctg ctggccgcgc tgctgcacga gacccgcgcg 360
gggcccactg ccgtgtactt cctgcgagga ggcttcgacg gcttccaggg ctgctgtccc 420
gatctgtgct ctgaggcccc cgcccctgcg ctgccgccaa caggggacaa aaccagccgc 480
tccgactcca gggtcctgtt ctacgaccag ggtggccctg tggagatctt gccctacctg 540
ttcctgggca gctgcagtca ctgctcagac ctgcaggggc tgcaggcctg tggcatcaca 600
gccgtcctca acgtgtccgc cagctgcccc aaccactttg agggcctttt ccgctacaag 660
agtatccctg tggaggacaa ccagatgggtg gagatcagtg cctggttcca ggaggccata 720
ggcttcattg actgggtgaa gaacagcgga ggccgggtgc tggtgactg ccaggcgggt 780
atctcgcgct ctgccacat ctgtctggca tacctcatgc agagtcgccg tgtgcggctg 840
gacgaggcct ttgacttcgt taagcagcgc cgggggggtca tctccccaa cttcagtttc 900
atggggcagc tgctgcagtt tgagaccag gtgctgtgtc ac 942

```

<210> 32

<211> 314

<212> PRT

<213> Homo sapience

<400> 32

```

Met Gly Leu Glu Ala Ala Arg Glu Leu Glu Cys Ala Ala Leu Gly Thr
      5              10              15
Leu Leu Arg Asp Pro Arg Glu Ala Glu Arg Thr Leu Leu Leu Asp Cys
      20              25              30
Arg Pro Phe Leu Ala Phe Cys Arg Arg His Val Arg Ala Ala Arg Pro
      35              40              45
Val Pro Trp Asn Ala Leu Leu Arg Arg Arg Ala Arg Gly Pro Pro Ala
      50              55              60
Ala Val Leu Ala Cys Leu Leu Pro Asp Arg Ala Leu Arg Thr Arg Leu
      65              70              75              80
Val Arg Gly Glu Leu Ala Arg Ala Val Val Leu Asp Glu Gly Ser Ala
      85              90              95
Ser Val Ala Glu Leu Arg Pro Asp Ser Pro Ala His Val Leu Leu Ala
      100             105             110
Ala Leu Leu His Glu Thr Arg Ala Gly Pro Thr Ala Val Tyr Phe Leu
      115             120             125
Arg Gly Gly Phe Asp Gly Phe Gln Gly Cys Cys Pro Asp Leu Cys Ser
      130             135             140
Glu Ala Pro Ala Pro Ala Leu Pro Pro Thr Gly Asp Lys Thr Ser Arg
      145             150             155             160

```


28/78

Ser Asp Ser Arg Ala Pro Val Tyr Asp Gln Gly Gly Pro Val Glu Ile
 165 170 175
 Leu Pro Tyr Leu Phe Leu Gly Ser Cys Ser His Ser Ser Asp Leu Gln
 180 185 190
 Gly Leu Gln Ala Cys Gly Ile Thr Ala Val Leu Asn Val Ser Ala Ser
 195 200 205
 Cys Pro Asn His Phe Glu Gly Leu Phe Arg Tyr Lys Ser Ile Pro Val
 210 215 220
 Glu Asp Asn Gln Met Val Glu Ile Ser Ala Trp Phe Gln Glu Ala Ile
 225 230 235 240
 Gly Phe Ile Asp Trp Val Lys Asn Ser Gly Gly Arg Val Leu Val His
 245 250 255
 Cys Gln Ala Gly Ile Ser Arg Ser Ala Thr Ile Cys Leu Ala Tyr Leu
 260 265 270
 Met Gln Ser Arg Arg Val Arg Leu Asp Glu Ala Phe Asp Phe Val Lys
 275 280 285
 Gln Arg Arg Gly Val Ile Ser Pro Asn Phe Ser Phe Met Gly Gln Leu
 290 295 300
 Leu Gln Phe Glu Thr Gln Val Leu Cys His
 305 310

<210> 33

<211> 1152

<212> DNA

<213> Homo sapience

<400> 33

atgaaggtca cgtcgctcga cgggcgccag ctgcgcaaga tgctccgcaa ggaggcggcg 60
 gcgcgctgcg tgggtgctcga ctgccggccc tatctggcct tcgctgcctc gaacgtgcgc 120
 ggctcgctca acgtcaacct caactcggtg gtgctgcggc gggcccgggg cggcgcggtg 180
 tcggcgcgct acgtgctgcc cgacgaggcg gcgcgcgcgc ggctcctgca ggagggcggc 240
 ggcggcgtcg cggccgtggt ggtgctggac cagggcagcc gccactggca gaagctgcga 300
 gaggagagcg ccgcgcgtgt cgtcctcacc tcgtactcg cttgcctacc cgccggccccg 360
 cgggtctact tcctcaaagg gggatatgag actttctact cggaatatcc tgagtgttgc 420
 gtggatgtaa aaccatttc acaagagaag attgagagt agagagccct catcagccag 480
 tgtggaaaac cagtggtaaa tgtcagctac aggccagctt atgaccaggg tggcccagtt 540
 gaaatccttc ccttcctcta ccttggaagt gcctaccatg catccaagt cgagttcctc 600
 gccaaacttg acatcacagc cctgctgaat gtctccgcag ggacctccga ggcctgcatg 660

29/78

```

accacacctac actacaaatg gatccctgtg gaagacagcc acacggctga cattagctcc 720
cactttcaag aagcaataga cttcattgac tgtgtcaggg aaaagggagg caaggtcctg 780
gtccactgtg aggetgggat ctcccgttca cccaccatct gcatggctta ccttatgaag 840
accaagcagt tccgcctgaa ggaggccttc gattacatca agcagaggag gagcatggtc 900
tcgcccactt ttggcttcat gggccagctc ctgcagtaag aatctgagat cctgccctcc 960
acgcccgaacc cccagcctcc ctccctgcaa ggggaggcag caggctcttc actgataggc 1020
catttgcaga cactgagccc tgacatgcag ggtgcctact gcacattccc tgcctcggtg 1080
ctggcaccgg tgcctaccca ctcaacagtc tcagagctca gcagaagccc tgtggcaacg 1140
gccacatcct gc 1152

```

<210> 34

<211> 384

<212> PRT

<213> Homo sapience

<400> 34

```

Met Lys Val Thr Ser Leu Asp Gly Arg Gln Leu Arg Lys Met Leu Arg
      5              10              15
Lys Glu Ala Ala Ala Arg Cys Val Val Leu Asp Cys Arg Pro Tyr Leu
      20              25              30
Ala Phe Ala Ala Ser Asn Val Arg Gly Ser Leu Asn Val Asn Leu Asn
      35              40              45
Ser Val Val Leu Arg Arg Ala Arg Gly Gly Ala Val Ser Ala Arg Tyr
      50              55              60
Val Leu Pro Asp Glu Ala Ala Arg Ala Arg Leu Leu Gln Glu Gly Gly
      65              70              75              80
Gly Gly Val Ala Ala Val Val Val Leu Asp Gln Gly Ser Arg His Trp
      85              90              95
Gln Lys Leu Arg Glu Glu Ser Ala Ala Arg Val Val Leu Thr Ser Leu
      100             105             110
Leu Ala Cys Leu Pro Ala Gly Pro Arg Val Tyr Phe Leu Lys Gly Gly
      115             120             125
Tyr Glu Thr Phe Tyr Ser Glu Tyr Pro Glu Cys Cys Val Asp Val Lys
      130             135             140
Pro Ile Ser Gln Glu Lys Ile Glu Ser Glu Arg Ala Leu Ile Ser Gln
      145             150             155             160
Cys Gly Lys Pro Val Val Asn Val Ser Tyr Arg Pro Ala Tyr Asp Gln
      165             170             175

```

30/78

Gly Gly Pro Val Glu Ile Leu Pro Phe Leu Tyr Leu Gly Ser Ala Tyr
 180 185 190
 His Ala Ser Lys Cys Glu Phe Leu Ala Asn Leu His Ile Thr Ala Leu
 195 200 205
 Leu Asn Val Ser Arg Arg Thr Ser Glu Ala Cys Met Thr His Leu His
 210 215 220
 Tyr Lys Trp Ile Pro Val Glu Asp Ser His Thr Ala Asp Ile Ser Ser
 225 230 235 240
 His Phe Gln Glu Ala Ile Asp Phe Ile Asp Cys Val Arg Glu Lys Gly
 245 250 255
 Gly Lys Val Leu Val His Cys Glu Ala Gly Ile Ser Arg Ser Pro Thr
 260 265 270
 Ile Cys Met Ala Tyr Leu Met Lys Thr Lys Gln Phe Arg Leu Lys Glu
 275 280 285
 Ala Phe Asp Tyr Ile Lys Gln Arg Arg Ser Met Val Ser Pro Asn Phe
 290 295 300
 Gly Phe Met Gly Gln Leu Leu Gln Tyr Glu Ser Glu Ile Leu Pro Ser
 305 310 315 320
 Thr Pro Asn Pro Gln Pro Pro Ser Cys Gln Gly Glu Ala Ala Gly Ser
 325 330 335
 Ser Leu Ile Gly His Leu Gln Thr Leu Ser Pro Asp Met Gln Gly Ala
 340 345 350
 Tyr Cys Thr Phe Pro Ala Ser Val Leu Ala Pro Val Pro Thr His Ser
 355 360 365
 Thr Val Ser Glu Leu Ser Arg Ser Pro Val Ala Thr Ala Thr Ser Cys
 370 375 380

<210> 35

<211> 741

<212> DNA

<213> Homo sapience

<400> 35

atgctccaaa actcagcagt gcttctggtg ctggtgatca gtgcttctgc aacccatgag 60
 gcggagcaga atgactctgt gagccccagg aaatcccagag tggcggccca aaactcagct 120
 gaagtggttc gttgcctcaa cagtgtctta caggtcggct gcggggcttt tgcattgcctg 180
 gaaaactcca cctgtgacac agatgggatg tatgacatct gtaaatacctt cttgtacagc 240
 gctgctaaat ttgacactca gggaaaagca ttcgtcaaag agagcttaaa atgcatcgcc 300

31/78

```

aacggggtca cctccaaggt ctctctcgcc attcggaggt gctccacttt ccaaaggatg 360
attgctgagg tgcaggaaga gtgctacagc aagctgaatg tgtgcagcat cgccaagcgg 420
aaccctgaag ccatcactga ggctgtccag ctgcccatac acttctccaa cagatactat 480
aacagacttg tccgaagcct gctggaatgt gatgaagaca cagtcagcac aatcagagac 540
agcctgatgg agaaaattgg gcctaacatg gccagcctct tccacatcct gcagacagac 600
cactgtgccc aaacacaccc acgagctgac ttcaacagga gacgcaccaa tgagccgcag 660
aagctgaaag tctctctcag gaacctccga ggtgaggagg actctccctc ccacatcaaa 720
cgcacatccc atgagagtgc a 741

```

<210> 36

<211> 247

<212> PRT

<213> Homo sapience

<400> 36

```

Met Leu Gln Asn Ser Ala Val Leu Leu Val Leu Val Ile Ser Ala Ser
      5              10              15
Ala Thr His Glu Ala Glu Gln Asn Asp Ser Val Ser Pro Arg Lys Ser
      20              25              30
Arg Val Ala Ala Gln Asn Ser Ala Glu Val Val Arg Cys Leu Asn Ser
      35              40              45
Ala Leu Gln Val Gly Cys Gly Ala Phe Ala Cys Leu Glu Asn Ser Thr
      50              55              60
Cys Asp Thr Asp Gly Met Tyr Asp Ile Cys Lys Ser Phe Leu Tyr Ser
      65              70              75              80
Ala Ala Lys Phe Asp Thr Gln Gly Lys Ala Phe Val Lys Glu Ser Leu
      85              90              95
Lys Cys Ile Ala Asn Gly Val Thr Ser Lys Val Phe Leu Ala Ile Arg
      100             105             110
Arg Cys Ser Thr Phe Gln Arg Met Ile Ala Glu Val Gln Glu Glu Cys
      115             120             125
Tyr Ser Lys Leu Asn Val Cys Ser Ile Ala Lys Arg Asn Pro Glu Ala
      130             135             140
Ile Thr Glu Val Val Gln Leu Pro Asn His Phe Ser Asn Arg Tyr Tyr
      145             150             155             160
Asn Arg Leu Val Arg Ser Leu Leu Glu Cys Asp Glu Asp Thr Val Ser
      165             170             175
Thr Ile Arg Asp Ser Leu Met Glu Lys Ile Gly Pro Asn Met Ala Ser

```

32/78

180	185	190
Leu Phe His Ile Leu Gln Thr Asp His Cys Ala Gln Thr His Pro Arg		
195	200	205
Ala Asp Phe Asn Arg Arg Arg Thr Asn Glu Pro Gln Lys Leu Lys Val		
210	215	220
Leu Leu Arg Asn Leu Arg Gly Glu Glu Asp Ser Pro Ser His Ile Lys		
225	230	235
Arg Thr Ser His Glu Ser Ala		
245		

<210> 37

<211> 2580

<212> DNA

<213> Homo sapience

<400> 37

atggggccct ggggctggaa attgcgctgg accgtcgcct tgctcctcgc cgcggcgggg	60
actgcagtgg gcgacagatg tgaaagaaac gagttccagt gccaaacagg gaaatgcac	120
tcctacaagt gggctctgcga tggcagcgct gagtgccagg atggctctga tgagtcccag	180
gagacgtgct tgtctgtcac ctgcaaatcc ggggacttca gctgtggggg ccgtgtcaac	240
cgctgcattc ctcagttctg gaggtgcgat ggccaagtgg actgcgacaa cggctcagac	300
gagcaaggct gtcccccaa gacgtgctcc caggacgagt ttcgctgcca cgatgggaag	360
tgcactcttc ggagttcgt ctgtgactca gaccgggact gcttggacgg ctcagacgag	420
gcctcctgcc cgggtgctcac ctgtgggtccc gccagcttcc agtgcaacag ctccacctgc	480
atcccccagc tgtgggcctg cgacaacgac cccgactgcg aagatggctc ggatgagtgg	540
ccgcagcgct gtaggggtct ttacgtgttc caaggggaca gtagccccctg ctcgcccttc	600
gagttccact gcctaagtgg cgagtgcac cactccagct ggcgctgtga tgggtggcccc	660
gactgcaagg acaaatctga cgaggaaaac tgcgctgtgg ccacctgtcg ccctgacgaa	720
ttccagtgtc ctgatggaaa ctgcatccat ggcagccggc agtgtgaccg ggaatatgac	780
tgcaaggaca tgagcgtatga agttggctgc gttaatgtga cactctgcga gggacccaac	840
aagttcaagt gtcacagcgg cgaatgcac accctggaca aagtctgcaa catggctaga	900
gactgccggg actggtcaga tgaacccatc aaagagtgcg ggaccaacga atgcttggac	960
aacaacggcg gctgttcca cgtctgcaat gaccttaaga tcggctacga gtgcctgtgc	1020
cccgacggct tccagctggg ggcccagcga agatgcgaag atatcgatga gtgtcaggat	1080
cccgacacct gcagccagct ctgcgtgaac ctggagggtg gctacaagtg ccagtgtgag	1140
gaaggcttcc agctggaccc ccacacgaag gcctgcaagg ctgtgggctc catcgcctac	1200
ctcttcttca ccaaccggca cgaggtcagg aagatgacgc tggaccggag cgagtacacc	1260
agcctcatcc ccaacctgag gaacgtggtc gctctggaca cggaggtggc cagcaataga	1320

33/78

atctactggt ctgacctgtc ccagagaatg atctgcagca cccagcttga cagagccac 1380
 ggcgtctctt cctatgacac cgtcatcagc agggacatcc agggccccga cgggctggct 1440
 gtggactgga tccacagcaa catctactgg accgactctg tcctgggcac tgtctctgtt 1500
 gcggatacca agggcgtgaa gaggaacg ttattcaggg agaacggctc caagccaag 1560
 gccatcgtgg tggatcctgt tcatggcttc atgtactgga ctgactggg aactcccgc 1620
 aagatcaaga aagggggcct gaatgggtgtg gacatctact cgctgggtgac tgaaaacatt 1680
 cagtggccca atggcatcac cctagatctc ctgagtgcc gcctctactg ggttgactcc 1740
 aaacttcact ccatctcaag catcgatgtc aatgggggca accggaagac catcttgag 1800
 gatgaaaaga ggctggccca ccccttctcc ttggcgtct ttgaggacaa agtatcttgg 1860
 acagatatca tcaacgaagc cttttcagt gccaacgcc tcacagggtc cgatgtcaac 1920
 ttgttggctg aaaacctact gtcccagag gatattgtcc tcttccaca cctcaccag 1980
 ccaagaggag tgaactggtg tgagaggacc accctgagca atggcggctg ccagtatctg 2040
 tgccctcctg ccccgagat caacccccac tcgccaagt ttacctgcgc ctgcccggac 2100
 ggcatgctgc tggccaggga catgaggagc tgcctcacag aggctgaggc tgcagtggcc 2160
 acccaggaga catccaccgt caggctaaag gtcagctcca cagccgtaag gacacagcac 2220
 acaaccacc ggctgttcc cgacacctc cggtgcctg gggccacccc tgggctcacc 2280
 acggtggaga tagtgacaat gtctaccaa gctctgggcg acgttgctgg cagaggaaat 2340
 gagaagaagc ccagtagcgt gagggctctg tccattgtcc tccccatcgt gtcctcgtc 2400
 ttcctttgcc tgggggtctt cttctatgg aagaactggc ggcttaagaa catcaacagc 2460
 atcaactttg acaaccctgt ctatcagaag accacagagg atgaggcca catttgccac 2520
 aaccaggacg gctacagcta cccctcgaga cagatggtca gtctggagga tgacgtggcg 2580

<210> 38

<211> 860

<212> PRT

<213> Homo sapience

<400> 38

Met Gly Pro Trp Gly Trp Lys Leu Arg Trp Thr Val Ala Leu Leu Leu
 5 10 15
 Ala Ala Ala Gly Thr Ala Val Gly Asp Arg Cys Glu Arg Asn Glu Phe
 20 25 30
 Gln Cys Gln Asp Gly Lys Cys Ile Ser Tyr Lys Trp Val Cys Asp Gly
 35 40 45
 Ser Ala Glu Cys Gln Asp Gly Ser Asp Glu Ser Gln Glu Thr Cys Leu
 50 55 60
 Ser Val Thr Cys Lys Ser Gly Asp Phe Ser Cys Gly Gly Arg Val Asn
 65 70 75 80

Arg	Cys	Ile	Pro	Gln	Phe	Trp	Arg	Cys	Asp	Gly	Gln	Val	Asp	Cys	Asp				
				85							90							95	
Asn	Gly	Ser	Asp	Glu	Gln	Gly	Cys	Pro	Pro	Lys	Thr	Cys	Ser	Gln	Asp				
				100							105							110	
Glu	Phe	Arg	Cys	His	Asp	Gly	Lys	Cys	Ile	Ser	Arg	Gln	Phe	Val	Cys				
				115							120							125	
Asp	Ser	Asp	Arg	Asp	Cys	Leu	Asp	Gly	Ser	Asp	Glu	Ala	Ser	Cys	Pro				
				130							135							140	
Val	Leu	Thr	Cys	Gly	Pro	Ala	Ser	Phe	Gln	Cys	Asn	Ser	Ser	Thr	Cys				
				145							150							155	
Ile	Pro	Gln	Leu	Trp	Ala	Cys	Asp	Asn	Asp	Pro	Asp	Cys	Glu	Asp	Gly				
				165							170							175	
Ser	Asp	Glu	Trp	Pro	Gln	Arg	Cys	Arg	Gly	Leu	Tyr	Val	Phe	Gln	Gly				
				180							185							190	
Asp	Ser	Ser	Pro	Cys	Ser	Ala	Phe	Glu	Phe	His	Cys	Leu	Ser	Gly	Glu				
				195							200							205	
Cys	Ile	His	Ser	Ser	Trp	Arg	Cys	Asp	Gly	Gly	Pro	Asp	Cys	Lys	Asp				
				210							215							220	
Lys	Ser	Asp	Glu	Glu	Asn	Cys	Ala	Val	Ala	Thr	Cys	Arg	Pro	Asp	Glu				
				225							230							235	
Phe	Gln	Cys	Ser	Asp	Gly	Asn	Cys	Ile	His	Gly	Ser	Arg	Gln	Cys	Asp				
				245							250							255	
Arg	Glu	Tyr	Asp	Cys	Lys	Asp	Met	Ser	Asp	Glu	Val	Gly	Cys	Val	Asn				
				260							265							270	
Val	Thr	Leu	Cys	Glu	Gly	Pro	Asn	Lys	Phe	Lys	Cys	His	Ser	Gly	Glu				
				275							280							285	
Cys	Ile	Thr	Leu	Asp	Lys	Val	Cys	Asn	Met	Ala	Arg	Asp	Cys	Arg	Asp				
				290							295							300	
Trp	Ser	Asp	Glu	Pro	Ile	Lys	Glu	Cys	Gly	Thr	Asn	Glu	Cys	Leu	Asp				
				305							310							315	
Asn	Asn	Gly	Gly	Cys	Ser	His	Val	Cys	Asn	Asp	Leu	Lys	Ile	Gly	Tyr				
				325							330							335	
Glu	Cys	Leu	Cys	Pro	Asp	Gly	Phe	Gln	Leu	Val	Ala	Gln	Arg	Arg	Cys				
				340							345							350	
Glu	Asp	Ile	Asp	Glu	Cys	Gln	Asp	Pro	Asp	Thr	Cys	Ser	Gln	Leu	Cys				
				355							360							365	
Val	Asn	Leu	Glu	Gly	Gly	Tyr	Lys	Cys	Gln	Cys	Glu	Glu	Gly	Phe	Gln				
				370							375							380	

35/78

Leu Asp Pro His Thr Lys Ala Cys Lys Ala Val Gly Ser Ile Ala Tyr
 385 390 395 400
 Leu Phe Phe Thr Asn Arg His Glu Val Arg Lys Met Thr Leu Asp Arg
 405 410 415
 Ser Glu Tyr Thr Ser Leu Ile Pro Asn Leu Arg Asn Val Val Ala Leu
 420 425 430
 Asp Thr Glu Val Ala Ser Asn Arg Ile Tyr Trp Ser Asp Leu Ser Gln
 435 440 445
 Arg Met Ile Cys Ser Thr Gln Leu Asp Arg Ala His Gly Val Ser Ser
 450 455 460
 Tyr Asp Thr Val Ile Ser Arg Asp Ile Gln Ala Pro Asp Gly Leu Ala
 465 470 475 480
 Val Asp Trp Ile His Ser Asn Ile Tyr Trp Thr Asp Ser Val Leu Gly
 485 490 495
 Thr Val Ser Val Ala Asp Thr Lys Gly Val Lys Arg Lys Thr Leu Phe
 500 505 510
 Arg Glu Asn Gly Ser Lys Pro Arg Ala Ile Val Val Asp Pro Val His
 515 520 525
 Gly Phe Met Tyr Trp Thr Asp Trp Gly Thr Pro Ala Lys Ile Lys Lys
 530 535 540
 Gly Gly Leu Asn Gly Val Asp Ile Tyr Ser Leu Val Thr Glu Asn Ile
 545 550 555 560
 Gln Trp Pro Asn Gly Ile Thr Leu Asp Leu Leu Ser Gly Arg Leu Tyr
 565 570 575
 Trp Val Asp Ser Lys Leu His Ser Ile Ser Ser Ile Asp Val Asn Gly
 580 585 590
 Gly Asn Arg Lys Thr Ile Leu Glu Asp Glu Lys Arg Leu Ala His Pro
 595 600 605
 Phe Ser Leu Ala Val Phe Glu Asp Lys Val Phe Trp Thr Asp Ile Ile
 610 615 620
 Asn Glu Ala Ile Phe Ser Ala Asn Arg Leu Thr Gly Ser Asp Val Asn
 625 630 635 640
 Leu Leu Ala Glu Asn Leu Leu Ser Pro Glu Asp Met Val Leu Phe His
 645 650 655
 Asn Leu Thr Gln Pro Arg Gly Val Asn Trp Cys Glu Arg Thr Thr Leu
 660 665 670
 Ser Asn Gly Gly Cys Gln Tyr Leu Cys Leu Pro Ala Pro Gln Ile Asn
 675 680 685

36/78

Pro His Ser Pro Lys Phe Thr Cys Ala Cys Pro Asp Gly Met Leu Leu
 690 695 700
 Ala Arg Asp Met Arg Ser Cys Leu Thr Glu Ala Glu Ala Ala Val Ala
 705 710 715 720
 Thr Gln Glu Thr Ser Thr Val Arg Leu Lys Val Ser Ser Thr Ala Val
 725 730 735
 Arg Thr Gln His Thr Thr Thr Arg Pro Val Pro Asp Thr Ser Arg Leu
 740 745 750
 Pro Gly Ala Thr Pro Gly Leu Thr Thr Val Glu Ile Val Thr Met Ser
 755 760 765
 His Gln Ala Leu Gly Asp Val Ala Gly Arg Gly Asn Glu Lys Lys Pro
 770 775 780
 Ser Ser Val Arg Ala Leu Ser Ile Val Leu Pro Ile Val Leu Leu Val
 785 790 795 800
 Phe Leu Cys Leu Gly Val Phe Leu Leu Trp Lys Asn Trp Arg Leu Lys
 805 810 815
 Asn Ile Asn Ser Ile Asn Phe Asp Asn Pro Val Tyr Gln Lys Thr Thr
 820 825 830
 Glu Asp Glu Val His Ile Cys His Asn Gln Asp Gly Tyr Ser Tyr Pro
 835 840 845
 Ser Arg Gln Met Val Ser Leu Glu Asp Asp Val Ala
 850 855 860

<210> 39

<211> 1320

<212> DNA

<213> Homo sapience

<400> 39

atggaacaac ggggacagaa cgccccggcc gcttcggggg cccggaaaag gcacggccca 60
 ggaccaggg aggcgcgggg agccaggcct gggctccggg tcccaagac ccttgtgctc 120
 gttgtcgccg cggtcctgct gttggtctca gctgagtctg ctctgacac ccaacaagac 180
 ctagctcccc agcagagagt ggccccacaa caaaagaggt ccagcccctc agagggttg 240
 tgtccacctg gacaccatat ctcagaagac ggtagagatt gcatctcctg caaatatgga 300
 caggactata gcaactactg gaatgacctc ctttctgct tgcgctgcac cagggtgtgat 360
 tcaggatgaag tggagctaag tccctgcacc acgaccagaa acacagtgtg tcagtgcgaa 420
 gaaggcacct tccggaaga agattctcct gagatgtgcc ggaagtgcc cacagggtgt 480
 cccagaggga tggtaaggt cgggtattgt acaccctgga gtgacatcga atgtgtccac 540

37/78

```

aaagaatcag gtacaaagca cagtggggaa gccccagctg tggaggagac ggtgacctcc 600
agcccaggga ctctgcctc tccctgttct ctctcaggca tcatcatagg agtcacagtt 660
gcagccgtag tcttgattgt ggctgtgttt gtttgcaagt ctttactgtg gaagaaagtc 720
cttccttacc tgaaaggcat ctgctcaggt ggtggtgggg accctgagcg tgtggacaga 780
agctcacaac gacctggggc tgaggacaat gtctcaatg agatcgtgag tatcttgtag 840
cccacccagg tccctgagca ggaaatggaa gtccaggagc cagcagagcc aacaggtgtc 900
aacatgttgt cccccgggga gtcagagcat ctgctggaac cggcagaagc tgaaaggtct 960
cagaggagga ggctgctggt tccagcaaat gaagggtgat ccactgagac tctgagacag 1020
tgcttcgatg actttgcaga cttggtgccc ttgactcct gggagccgct catgaggaag 1080
ttgggcctca tggacaatga gataaagggt gctaaagctg aggcagcggg ccacagggac 1140
acctgttaca cgatgctgat aaagtgggtc aacaaaaccg ggcgagatgc ctctgtccac 1200
accctgctgg atgccttgga gacgctggga gagagacttg ccaagcagaa gattgaggac 1260
cacttgttga gctctggaaa gttcatgtat ctagaaggta atgcagactc tgccatgtcc 1320

```

<210> 40

<211> 440

<212> PRT

<213> Homo sapience

<400> 40

```

Met Glu Gln Arg Gly Gln Asn Ala Pro Ala Ala Ser Gly Ala Arg Lys
      5              10              15
Arg His Gly Pro Gly Pro Arg Glu Ala Arg Gly Ala Arg Pro Gly Leu
      20              25              30
Arg Val Pro Lys Thr Leu Val Leu Val Val Ala Ala Val Leu Leu Leu
      35              40              45
Val Ser Ala Glu Ser Ala Leu Ile Thr Gln Gln Asp Leu Ala Pro Gln
      50              55              60
Gln Arg Val Ala Pro Gln Gln Lys Arg Ser Ser Pro Ser Glu Gly Leu
      65              70              75              80
Cys Pro Pro Gly His His Ile Ser Glu Asp Gly Arg Asp Cys Ile Ser
      85              90              95
Cys Lys Tyr Gly Gln Asp Tyr Ser Thr His Trp Asn Asp Leu Leu Phe
      100             105             110
Cys Leu Arg Cys Thr Arg Cys Asp Ser Gly Glu Val Glu Leu Ser Pro
      115             120             125
Cys Thr Thr Thr Arg Asn Thr Val Cys Gln Cys Glu Glu Gly Thr Phe
      130             135             140

```

38/78

Arg Glu Glu Asp Ser Pro Glu Met Cys Arg Lys Cys Arg Thr Gly Cys
 145 150 155 160
 Pro Arg Gly Met Val Lys Val Gly Asp Cys Thr Pro Trp Ser Asp Ile
 165 170 175
 Glu Cys Val His Lys Glu Ser Gly Thr Lys His Ser Gly Glu Ala Pro
 180 185 190
 Ala Val Glu Glu Thr Val Thr Ser Ser Pro Gly Thr Pro Ala Ser Pro
 195 200 205
 Cys Ser Leu Ser Gly Ile Ile Ile Gly Val Thr Val Ala Ala Val Val
 210 215 220
 Leu Ile Val Ala Val Phe Val Cys Lys Ser Leu Leu Trp Lys Lys Val
 225 230 235 240
 Leu Pro Tyr Leu Lys Gly Ile Cys Ser Gly Gly Gly Gly Asp Pro Glu
 245 250 255
 Arg Val Asp Arg Ser Ser Gln Arg Pro Gly Ala Glu Asp Asn Val Leu
 260 265 270
 Asn Glu Ile Val Ser Ile Leu Gln Pro Thr Gln Val Pro Glu Gln Glu
 275 280 285
 Met Glu Val Gln Glu Pro Ala Glu Pro Thr Gly Val Asn Met Leu Ser
 290 295 300
 Pro Gly Glu Ser Glu His Leu Leu Glu Pro Ala Glu Ala Glu Arg Ser
 305 310 315 320
 Gln Arg Arg Arg Leu Leu Val Pro Ala Asn Glu Gly Asp Pro Thr Glu
 325 330 335
 Thr Leu Arg Gln Cys Phe Asp Asp Phe Ala Asp Leu Val Pro Phe Asp
 340 345 350
 Ser Trp Glu Pro Leu Met Arg Lys Leu Gly Leu Met Asp Asn Glu Ile
 355 360 365
 Lys Val Ala Lys Ala Glu Ala Ala Gly His Arg Asp Thr Leu Tyr Thr
 370 375 380
 Met Leu Ile Lys Trp Val Asn Lys Thr Gly Arg Asp Ala Ser Val His
 385 390 395 400
 Thr Leu Leu Asp Ala Leu Glu Thr Leu Gly Glu Arg Leu Ala Lys Gln
 405 410 415
 Lys Ile Glu Asp His Leu Leu Ser Ser Gly Lys Phe Met Tyr Leu Glu
 420 425 430
 Gly Asn Ala Asp Ser Ala Met Ser
 435 440

39/78

<210> 41

<211> 387

<212> DNA

<213> Homo sapience

<400> 41

```

atggctcggg gctcgctgcg ccggttgctg cggctcctcg tgctggggct ctggctggcg      60
ttgctgcgct ccgtggccgg ggagcaagcg ccaggcaccg cccctgctc ccgcggcagc      120
tcctggagcg cggacctgga caagtgcatt gactgcgcgt cttgcagggc gcgaccgcac      180
agcgacttct gcctgggctg cgtgcagca cctcctgcc ccttcggct gctttggccc      240
atccttgggg gcgctctgag cctgaccttc gtgctggggc tgctttctgg ctttttggtc      300
tgagagacgat gccgcaggag agagaagttc accaccccca tagaggagac cggcggagag      360
ggctgcccag ctgtggcgct gatccag                                           387

```

<210> 42

<211> 129

<212> PRT

<213> Homo sapience

<400> 42

```

Met Ala Arg Gly Ser Leu Arg Arg Leu Leu Arg Leu Leu Val Leu Gly
      5              10              15
Leu Trp Leu Ala Leu Leu Arg Ser Val Ala Gly Glu Gln Ala Pro Gly
      20              25              30
Thr Ala Pro Cys Ser Arg Gly Ser Ser Trp Ser Ala Asp Leu Asp Lys
      35              40              45
Cys Met Asp Cys Ala Ser Cys Arg Ala Arg Pro His Ser Asp Phe Cys
      50              55              60
Leu Gly Cys Ala Ala Ala Pro Pro Ala Pro Phe Arg Leu Leu Trp Pro
      65              70              75              80
Ile Leu Gly Gly Ala Leu Ser Leu Thr Phe Val Leu Gly Leu Leu Ser
      85              90              95
Gly Phe Leu Val Trp Arg Arg Cys Arg Arg Arg Glu Lys Phe Thr Thr
      100             105             110
Pro Ile Glu Glu Thr Gly Gly Glu Gly Cys Pro Ala Val Ala Leu Ile
      115             120             125
Gln

```

<210> 43

<211> 1401

<212> DNA

<213> Homo sapience

<400> 43

```

atggagtaca tgagcactgg aagtgacaat aaagaagaga ttgatttatt aattaaacat   60
ttaaatgtgt ctgatgtaat agacattatg gaaaatcttt atgcaagtga agagccagca   120
gtttatgaac ccagtctaata gaccatgtgt caagacagta atcaaaacga tgagcgttct   180
aagtctctgc tgcttagtgg ccaagaggta ccatggttgt catcagtcag atatggaact   240
gtggaggatt tgcttgcttt tgcaaaccat atatccaaca ctgcaaagca tttttatgga   300
caacgaccac aggaatctgg aattttatta aacatgggtca tcactcccca aaatggacgt   360
taccaaataag attccgatgt tctcctgata ccctggaagc tgacttacag gaatattggt   420
tctgatttta ttccctcgagg cgcttttgga aaggatatact tggcacaaga tataaagacg   480
aagaaaagaa tggcgtgtaa actgatccca gtagatcaat ttaagccatc tgatgtggaa   540
atccaggctt gcttccggca cgagaacatc gcagagctgt atggcgcagt cctgtgggggt   600
gaaactgtcc atctctttat ggaagcaggc gagggagggt ctgttctgga gaaactggag   660
agctgtggac caatgagaga atttgaaatt atttgggtga caaagcatgt tctcaaggga   720
cttgattttc tacaactcaa gaaagtgatc catcatgata ttaaacctag caacattgtt   780
ttcatgtcca caaaagctgt tttggtggat tttggcctaa gtgttcaaata gaccgaagat   840
gtctattttc ctaaggacct ccgaggaaca gagatttaca tgagcccaga ggtcatcctg   900
tgcaggggcc attcaaccaa agcagacatc tacagcctgg gggccacgct catccacatg   960
cagacgggca cccaccctg ggtgaagcgc taccctcgct cagcctatcc ctctacctg   1020
tacataatcc acaagcaagc acctccactg gaagacattg cagatgactg cagtccaggg   1080
atgagagagc tgatagaagc ttccctggag agaaacccca atcaccgcc aagagccgca   1140
gacctactaa aacatgaggc cctgaacccg ccagagagg atcagccacg ctgtcagagt   1200
ctggactctg ccctcttgga gcgcaagagg ctgctgagta ggaaggagct ggaacttcct   1260
gagaacattg ctgattcttc gtgcacagga agcaccgagg aatctgagat gctcaagagg   1320
caacgctctc tctacatcga cctcggcgct ctggctggct acttcaatct tggtcgggga   1380
ccaccaacgc ttgaatatgg c                                     1401

```

<210> 44

<211> 467

<212> PRT

<213> Homo sapience

<400> 44

Met	Glu	Tyr	Met	Ser	Thr	Gly	Ser	Asp	Asn	Lys	Glu	Glu	Ile	Asp	Leu	
				5					10					15		
Leu	Ile	Lys	His	Leu	Asn	Val	Ser	Asp	Val	Ile	Asp	Ile	Met	Glu	Asn	
				20					25					30		
Leu	Tyr	Ala	Ser	Glu	Glu	Pro	Ala	Val	Tyr	Glu	Pro	Ser	Leu	Met	Thr	
				35					40					45		
Met	Cys	Gln	Asp	Ser	Asn	Gln	Asn	Asp	Glu	Arg	Ser	Lys	Ser	Leu	Leu	
				50					55					60		
Leu	Ser	Gly	Gln	Glu	Val	Pro	Trp	Leu	Ser	Ser	Val	Arg	Tyr	Gly	Thr	
				65					70					75		
Val	Glu	Asp	Leu	Leu	Ala	Phe	Ala	Asn	His	Ile	Ser	Asn	Thr	Ala	Lys	
				85					90					95		
His	Phe	Tyr	Gly	Gln	Arg	Pro	Gln	Glu	Ser	Gly	Ile	Leu	Leu	Asn	Met	
				100					105					110		
Val	Ile	Thr	Pro	Gln	Asn	Gly	Arg	Tyr	Gln	Ile	Asp	Ser	Asp	Val	Leu	
				115					120					125		
Leu	Ile	Pro	Trp	Lys	Leu	Thr	Tyr	Arg	Asn	Ile	Gly	Ser	Asp	Phe	Ile	
				130					135					140		
Pro	Arg	Gly	Ala	Phe	Gly	Lys	Val	Tyr	Leu	Ala	Gln	Asp	Ile	Lys	Thr	
				145					150					155		
Lys	Lys	Arg	Met	Ala	Cys	Lys	Leu	Ile	Pro	Val	Asp	Gln	Phe	Lys	Pro	
				165					170					175		
Ser	Asp	Val	Glu	Ile	Gln	Ala	Cys	Phe	Arg	His	Glu	Asn	Ile	Ala	Glu	
				180					185					190		
Leu	Tyr	Gly	Ala	Val	Leu	Trp	Gly	Glu	Thr	Val	His	Leu	Phe	Met	Glu	
				195					200					205		
Ala	Gly	Glu	Gly	Gly	Ser	Val	Leu	Glu	Lys	Leu	Glu	Ser	Cys	Gly	Pro	
				210					215					220		
Met	Arg	Glu	Phe	Glu	Ile	Ile	Trp	Val	Thr	Lys	His	Val	Leu	Lys	Gly	
				225					230					235		
Leu	Asp	Phe	Leu	His	Ser	Lys	Lys	Val	Ile	His	His	Asp	Ile	Lys	Pro	
				245					250					255		
Ser	Asn	Ile	Val	Phe	Met	Ser	Thr	Lys	Ala	Val	Leu	Val	Asp	Phe	Gly	
				260					265					270		
Leu	Ser	Val	Gln	Met	Thr	Glu	Asp	Val	Tyr	Phe	Pro	Lys	Asp	Leu	Arg	
				275					280					285		
Gly	Thr	Glu	Ile	Tyr	Met	Ser	Pro	Glu	Val	Ile	Leu	Cys	Arg	Gly	His	
				290					295					300		

42/78

Ser Thr Lys Ala Asp Ile Tyr Ser Leu Gly Ala Thr Leu Ile His Met
 305 310 315 320
 Gln Thr Gly Thr Pro Pro Trp Val Lys Arg Tyr Pro Arg Ser Ala Tyr
 325 330 335
 Pro Ser Tyr Leu Tyr Ile Ile His Lys Gln Ala Pro Pro Leu Glu Asp
 340 345 350
 Ile Ala Asp Asp Cys Ser Pro Gly Met Arg Glu Leu Ile Glu Ala Ser
 355 360 365
 Leu Glu Arg Asn Pro Asn His Arg Pro Arg Ala Ala Asp Leu Leu Lys
 370 375 380
 His Glu Ala Leu Asn Pro Pro Arg Glu Asp Gln Pro Arg Cys Gln Ser
 385 390 395 400
 Leu Asp Ser Ala Leu Leu Glu Arg Lys Arg Leu Leu Ser Arg Lys Glu
 405 410 415
 Leu Glu Leu Pro Glu Asn Ile Ala Asp Ser Ser Cys Thr Gly Ser Thr
 420 425 430
 Glu Glu Ser Glu Met Leu Lys Arg Gln Arg Ser Leu Tyr Ile Asp Leu
 435 440 445
 Gly Ala Leu Ala Gly Tyr Phe Asn Leu Val Arg Gly Pro Pro Thr Leu
 450 455 460
 Glu Tyr Gly
 465

<210> 45

<211> 1629

<212> DNA

<213> Homo sapience

<400> 45

atggcgcggg ccaaggccga gatgcagctg atgtccccgc tgcagatctc tgacccggtc	60
ggatcctttc ctactcgcg caccatggac aactacccta agctggagga gatgatgctg	120
ctgagcaacg gggctcccca gttcctcggc gccgccgggg cccagaggg cagcggcagc	180
aacagcagca gcagcagcag cggggcggtt ggaggcggcg ggggcggcag caacagcagc	240
agcagcagca gcaccttcaa cctcaggcg gacacggcg agcagcccta cgagcacctg	300
accgagagt ctttctctga catctctctg aacaacgaga aggtgctggt ggagaccagt	360
tacccagcc aaaccactcg actgcccc atcacctata ctggccgctt ttccctggag	420
cctgcaccca acagtggcaa caccttgttg cccagagccc tcttcagctt ggtcagtggc	480
ctagtgcagca tgaccaaccc accggcctcc tegtctcag caccatctcc agcggcctcc	540

43/78

```

tccgcctccg cctcccagag cccacccctg agctgcgcag tgccatccaa cgacagcagt 600
cccatttact cagcggcacc caccctcccc acgccgaaca ctgacatttt ccctgagcca 660
caaagccagg ccttcccggg ctcggcaggg acagcgctcc agtaccggcc tcctgcctac 720
cctgccgcca aggggtggctt ccaggttccc atgatccccg actacctggt tccacagcag 780
caggggggatc tgggcctggg caccacagac cagaagccct tccagggcct ggagagccgc 840
accagcagc cttcgctaac ccctctgtct actattaagg cctttgccac tcagtcgggc 900
tcccaggacc tgaaggccct caataccagc taccagtccc agctcatcaa accagccgc 960
atgcgcaagt accccaaccg gccagcaag acgccccccc acgaacgccc ttacgcttgc 1020
ccagtggagt cctgtgatcg ccgtttctcc cgctccgacg agctcaccgg ccacatccgc 1080
atccacacag gccagaagcc cttccagtgc cgcctctgca tgcgcaactt cagccgcagc 1140
gaccacctca ccaccacat ccgcaccac acaggcgaaa agcccttcgc ctgcgacatc 1200
tgtggaagaa agtttgccag gagcgatgaa cgcaagaggc ataccaagat ccacttgagg 1260
cagaaggaca agaaagcaga caaaagtgtt gtggcctctt cggccacctc ctctctctct 1320
tcctaccctg ccccggttgc taacctttac ccgtccccgg ttactacctc ttatccatcc 1380
ccggccacca cctcataccc atcccctgtg cccacctcct tctctctctc cggctcctcg 1440
acctaccat cccctgtgca cagtggcttc cctccccgt cggtgggcac cacgtactcc 1500
tgtgttcccc ctgctttccc ggcccaggtc agcagcttcc cttcctcagc tgtcaccaac 1560
tccttcagcg cctccacagg gctttcggac atgacagcaa ccttttctcc caggacaatt 1620
gaaatttgc 1629

```

<210> 46

<211> 543

<212> PRT

<213> Homo sapience

<400> 46

```

Met Ala Ala Ala Lys Ala Glu Met Gln Leu Met Ser Pro Leu Gln Ile
      5              10              15
Ser Asp Pro Phe Gly Ser Phe Pro His Ser Pro Thr Met Asp Asn Tyr
      20              25              30
Pro Lys Leu Glu Glu Met Met Leu Leu Ser Asn Gly Ala Pro Gln Phe
      35              40              45
Leu Gly Ala Ala Gly Ala Pro Glu Gly Ser Gly Ser Asn Ser Ser Ser
      50              55              60
Ser Ser Ser Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Ser Asn Ser Ser
      65              70              75              80
Ser Ser Ser Ser Thr Phe Asn Pro Gln Ala Asp Thr Gly Glu Gln Pro
      85              90              95

```


44/78

Tyr Glu His Leu Thr Ala Glu Ser Phe Pro Asp Ile Ser Leu Asn Asn
 100 105 110
 Glu Lys Val Leu Val Glu Thr Ser Tyr Pro Ser Gln Thr Thr Arg Leu
 115 120 125
 Pro Pro Ile Thr Tyr Thr Gly Arg Phe Ser Leu Glu Pro Ala Pro Asn
 130 135 140
 Ser Gly Asn Thr Leu Trp Pro Glu Pro Leu Phe Ser Leu Val Ser Gly
 145 150 155 160
 Leu Val Ser Met Thr Asn Pro Pro Ala Ser Ser Ser Ser Ala Pro Ser
 165 170 175
 Pro Ala Ala Ser Ser Ala Ser Ala Ser Gln Ser Pro Pro Leu Ser Cys
 180 185 190
 Ala Val Pro Ser Asn Asp Ser Ser Pro Ile Tyr Ser Ala Ala Pro Thr
 195 200 205
 Phe Pro Thr Pro Asn Thr Asp Ile Phe Pro Glu Pro Gln Ser Gln Ala
 210 215 220
 Phe Pro Gly Ser Ala Gly Thr Ala Leu Gln Tyr Pro Pro Pro Ala Tyr
 225 230 235 240
 Pro Ala Ala Lys Gly Gly Phe Gln Val Pro Met Ile Pro Asp Tyr Leu
 245 250 255
 Phe Pro Gln Gln Gln Gly Asp Leu Gly Leu Gly Thr Pro Asp Gln Lys
 260 265 270
 Pro Phe Gln Gly Leu Glu Ser Arg Thr Gln Gln Pro Ser Leu Thr Pro
 275 280 285
 Leu Ser Thr Ile Lys Ala Phe Ala Thr Gln Ser Gly Ser Gln Asp Leu
 290 295 300
 Lys Ala Leu Asn Thr Ser Tyr Gln Ser Gln Leu Ile Lys Pro Ser Arg
 305 310 315 320
 Met Arg Lys Tyr Pro Asn Arg Pro Ser Lys Thr Pro Pro His Glu Arg
 325 330 335
 Pro Tyr Ala Cys Pro Val Glu Ser Cys Asp Arg Arg Phe Ser Arg Ser
 340 345 350
 Asp Glu Leu Thr Arg His Ile Arg Ile His Thr Gly Gln Lys Pro Phe
 355 360 365
 Gln Cys Arg Ile Cys Met Arg Asn Phe Ser Arg Ser Asp His Leu Thr
 370 375 380
 Thr His Ile Arg Thr His Thr Gly Glu Lys Pro Phe Ala Cys Asp Ile
 385 390 395 400

45/78

Cys Gly Arg Lys Phe Ala Arg Ser Asp Glu Arg Lys Arg His Thr Lys
 405 410 415
 Ile His Leu Arg Gln Lys Asp Lys Lys Ala Asp Lys Ser Val Val Ala
 420 425 430
 Ser Ser Ala Thr Ser Ser Leu Ser Ser Tyr Pro Ser Pro Val Ala Thr
 435 440 445
 Ser Tyr Pro Ser Pro Val Thr Thr Ser Tyr Pro Ser Pro Ala Thr Thr
 450 455 460
 Ser Tyr Pro Ser Pro Val Pro Thr Ser Phe Ser Ser Pro Gly Ser Ser
 465 470 475 480
 Thr Tyr Pro Ser Pro Val His Ser Gly Phe Pro Ser Pro Ser Val Ala
 485 490 495
 Thr Thr Tyr Ser Ser Val Pro Pro Ala Phe Pro Ala Gln Val Ser Ser
 500 505 510
 Phe Pro Ser Ser Ala Val Thr Asn Ser Phe Ser Ala Ser Thr Gly Leu
 515 520 525
 Ser Asp Met Thr Ala Thr Phe Ser Pro Arg Thr Ile Glu Ile Cys
 530 535 540

<210> 47

<211> 1161

<212> DNA

<213> Homo sapience

<400> 47

```

atgaccggca aactcgccga gaagctgccg gtgaccatga gcagtttget aaaccaactg   60
cctgacaatc tgtaccccgga ggagatcccc agcgcgctca acctcttctc cggcagcagc  120
gactcggtag tccattacaa tcagatggct acagagaatg taatggacat cggcttgacc  180
aacgagaagc ccaacccgga actctcttac tccggctcct tccagccagc ccccggaac   240
aagaccgtga cctacttggg aaagttcgcc ttcgactccc cttccaactg gtgccaggac  300
aacatcatta gcctcatgag cgccggcatc ttgggggtgc ccccggttc aggggcgtc   360
agcacgcaga cgtccacggc cagcatggtg cagccaccgc agggtgacgt ggaggccatg  420
tattccgcgc taccctccta ctccaactgc ggcgacctt actcagagcc cgtgtctttc  480
cacgaccccc agggcaatcc cgggctcgcc tattcccccc aggattacca atcgccaag   540
ccggcggttg acagcaatct cttcccatg attcctgact acaacctcta ccaccacccc  600
aacgacatgg gctccattcc ggagcacaag cccttcagg gcatggaccc catccgggtc  660
aaccgcggcc ctattacccc tctggagacc atcaaggcat tcaaagacaa gcagatccac  720
ccgggctttg gcagcctgcc ccagccggcg ctcacctca agcccatccg gccccgcaag  780

```

46/78

```

taccccaacc ggcctagcaa gacaccgctc cacgaacggc cccacgcgtg cccggccgag 840
ggctgcgacc gccgtttcag ccgttcggac gagctgacct ggcacctgcg catccacacg 900
ggccacaagc ctttccagtg ccggatctgc atgcggagct tcagccgcag cgaccacctc 960
accactcaca tccgcactca tacgggagag aagccctttg cctgcgagtt ctgcgggcgc 1020
aagtttgcgc gcagcgacga gcgcaagcgc cagccaaga tccacctcaa gcaaaaggag 1080
aagaaggcgg agaaggcgg tgcacctctc gcctcctcgg cgccccccgt gtcgctggcc 1140
cccgtgtgta ccacctgcgc c                                     1161

```

<210> 48

<211> 387

<212> PRT

<213> Homo sapience

<400> 48

```

Met Thr Gly Lys Leu Ala Glu Lys Leu Pro Val Thr Met Ser Ser Leu
      5              10              15
Leu Asn Gln Leu Pro Asp Asn Leu Tyr Pro Glu Glu Ile Pro Ser Ala
      20              25              30
Leu Asn Leu Phe Ser Gly Ser Ser Asp Ser Val Val His Tyr Asn Gln
      35              40              45
Met Ala Thr Glu Asn Val Met Asp Ile Gly Leu Thr Asn Glu Lys Pro
      50              55              60
Asn Pro Glu Leu Ser Tyr Ser Gly Ser Phe Gln Pro Ala Pro Gly Asn
      65              70              75              80
Lys Thr Val Thr Tyr Leu Gly Lys Phe Ala Phe Asp Ser Pro Ser Asn
      85              90              95
Trp Cys Gln Asp Asn Ile Ile Ser Leu Met Ser Ala Gly Ile Leu Gly
      100             105             110
Val Pro Pro Ala Ser Gly Ala Leu Ser Thr Gln Thr Ser Thr Ala Ser
      115             120             125
Met Val Gln Pro Pro Gln Gly Asp Val Glu Ala Met Tyr Pro Ala Leu
      130             135             140
Pro Pro Tyr Ser Asn Cys Gly Asp Leu Tyr Ser Glu Pro Val Ser Phe
      145             150             155             160
His Asp Pro Gln Gly Asn Pro Gly Leu Ala Tyr Ser Pro Gln Asp Tyr
      165             170             175
Gln Ser Ala Lys Pro Ala Leu Asp Ser Asn Leu Phe Pro Met Ile Pro
      180             185             190

```

47/78

Asp Tyr Asn Leu Tyr His His Pro Asn Asp Met Gly Ser Ile Pro Glu
 195 200 205
 His Lys Pro Phe Gln Gly Met Asp Pro Ile Arg Val Asn Pro Pro Pro
 210 215 220
 Ile Thr Pro Leu Glu Thr Ile Lys Ala Phe Lys Asp Lys Gln Ile His
 225 230 235 240
 Pro Gly Phe Gly Ser Leu Pro Gln Pro Pro Leu Thr Leu Lys Pro Ile
 245 250 255
 Arg Pro Arg Lys Tyr Pro Asn Arg Pro Ser Lys Thr Pro Leu His Glu
 260 265 270
 Arg Pro His Ala Cys Pro Ala Glu Gly Cys Asp Arg Arg Phe Ser Arg
 275 280 285
 Ser Asp Glu Leu Thr Arg His Leu Arg Ile His Thr Gly His Lys Pro
 290 295 300
 Phe Gln Cys Arg Ile Cys Met Arg Ser Phe Ser Arg Ser Asp His Leu
 305 310 315 320
 Thr Thr His Ile Arg Thr His Thr Gly Glu Lys Pro Phe Ala Cys Glu
 325 330 335
 Phe Cys Gly Arg Lys Phe Ala Arg Ser Asp Glu Arg Lys Arg His Ala
 340 345 350
 Lys Ile His Leu Lys Gln Lys Glu Lys Lys Ala Glu Lys Gly Gly Ala
 355 360 365
 Pro Ser Ala Ser Ser Ala Pro Pro Val Ser Leu Ala Pro Val Val Thr
 370 375 380
 Thr Cys Ala
 385

<210> 49

<211> 2850

<212> DNA

<213> Homo sapience

<400> 49

atggggaacg cggagcgggc tccgggtct cggagctttg ggcccgtacc cacgctgctg 60
 ctgctcgccg cggcgtact ggccgtgtcg gacgcactcg ggcgcccctc cgaggaggac 120
 gaggagctag tgggtccgga gctggagcgc gccccgggac acgggaccac gcgcctccgc 180
 ctgcacgcct ttgaccagca gctggatctg gagctgcggc ccgacagcag ctttttggcg 240
 cccggcttca cgctccagaa cgtggggcgc aaatccgggt ccgagacgcc gcttccggaa 300

accgacctgg cgcactgctt ctactccggc accgtgaatg gcgatcccag ctcggtgcc 360
 gccctcagcc tctgcgaggg cgtgcgcggc gccttctacc tgctggggga ggctatttc 420
 atccagccgc tgcccgccgc cagcgagcgc ctgccaccg ccgccccagg ggagaagccg 480
 ccggcaccac tacagttcca cctcctgcgg cggaatcggc agggcgacgt cggcggcacg 540
 tgcggggctg tggacgaaga gccccggcgg actgggaaag cggagaccga agacgaggac 600
 gaagggactg agggcgagga cgaaggggct cagtggtcgc cgcaggaccc ggcactgcaa 660
 ggcttaggac agcccacagg aactggaagc ataagaaaga agcgatttgt gtccagtcac 720
 cgctatgtgg aaaccatgct tgtggcagac cagtcgatgg cagaattcca cggcagtggg 780
 ctaaagcatt accttctcac gttgttttcg gtggcagcca gattgtacaa acaccccagc 840
 attcgtaatt cagttagcct ggtgggtggg aagatcttgg tcatccacga tgaacagaag 900
 gggccggaag tgacctcaa tgctgccctc actctgcgga acttttgcaa ctggcagaag 960
 cagcacaacc caccagtgca ccgggatgca gagcactatg acacagcaat tcttttcacc 1020
 agacaggact tgtgtgggtc ccagacatgt gatactcttg ggatggctga tgttggaact 1080
 gtgtgtgatc cgagcagaag ctgctccgtc atagaagatg atggtttaca agctgccttc 1140
 accacagccc atgaattagg ccacgtgttt aacatgccac atgatgatgc aaagcagtgt 1200
 gccagcctta atgggtgtga ccaggattcc cacatgatgg cgtcaatgct ttccaacctg 1260
 gaccacagcc agccttgggtc tccttgcagt gcctacatga ttacatcatt tctggataat 1320
 ggtcatgggg aatgtttgat ggacaagcct cagaatccca tacagctccc aggcgatctc 1380
 cctggcacct cgtacgatgc caaccggcag tgccagttta catttgggga ggactccaaa 1440
 cactgccccg atgcagccag cacatgtagc accttgtggg gtaccggcac ctctgggtggg 1500
 gtgctggtgt gtcaaaccaa acacttcccg tggcggatg gcaccagctg tggagaaggg 1560
 aaatggtgta tcaacggcaa gtgtgtgaac aaaaccgaca gaaagcattt tgatagcct 1620
 tttcatggaa gctggggaat gtgggggcct tggggagact gttcgagaac gtgcggtgga 1680
 ggagtccagt acacgatgag ggaatgtgac aaccagctcc caaagaatgg agggaagtac 1740
 tgtgaaggca aacgagtgcg ctacagatcc tgtaaccttg aggactgtcc agacaataat 1800
 ggaaaaacct ttagagagga acaatgtgaa gcacacaacg agttttcaaa agcttccttt 1860
 gggagtgggg ctgcggtgga atggattccc aagtacgctg gcgtctcacc aaaggacagg 1920
 tgcaagctca tctgccaagc caaaggcatt ggctacttct tcgttttgca gcccaagggt 1980
 gtagatggta ctccatgtag ccagattcc acctctgtct gtgtgcaagg acagtgtgta 2040
 aaagctgggt gtgatcgcat catagactcc aaaaagaagt ttgataaatg tgggtgtttgc 2100
 gggggaaatg gatctacttg taaaaaata tcaggatcag ttactagtgc aaaacctgga 2160
 tatcatgata tcatcacaat tccaactgga gccaccaaca tcgaagtga acagcggaac 2220
 cagaggggat ccaggaacaa tggcagcttt ctigccatca aagctgctga tggcacatat 2280
 attcttaagt gtgactacac ttgttcacc ttagagcaag acattatgta caaagggtgt 2340
 gtcttgaggt acagcggtc ctctgcggca ttggaaagaa ttgcagctt tagccctctc 2400
 aaagagccct tgaccatcca gtttcttact gtgggcaatg cccttcgacc taaaattaaa 2460
 tacacctact tcgtaaagaa gaagaaggaa tctttcaatg ctatccccac tttttcagca 2520
 tgggtcattg aagagtgggg cgaatgttct aagtcatgtg aattgggttg gcagagaaga 2580

49/78

```

ctggtagaat gccgagacat taatggacag cctgcttccg agtgtgcaaa ggaagtgaag 2640
ccagccagca ccagaccttg tgcagaccat ccctgcccc agtggcagct gggggagtgg 2700
tcatcatgtt ctaagacctg tgggaagggt tacaaaaaaa gaagcttgaa gtgtctgtcc 2760
catgatggag ggggtgttate tcatgagagc tgtgatcctt taaagaaacc taaacatttc 2820
atagactttt gcacaatggc agaatgcagt 2850

```

<210> 50

<211> 950

<212> PRT

<213> Homo sapience

<400> 50

```

Met Gly Asn Ala Glu Arg Ala Pro Gly Ser Arg Ser Phe Gly Pro Val
      5              10              15
Pro Thr Leu Leu Leu Leu Ala Ala Ala Leu Leu Ala Val Ser Asp Ala
      20              25              30
Leu Gly Arg Pro Ser Glu Glu Asp Glu Glu Leu Val Val Pro Glu Leu
      35              40              45
Glu Arg Ala Pro Gly His Gly Thr Thr Arg Leu Arg Leu His Ala Phe
      50              55              60
Asp Gln Gln Leu Asp Leu Glu Leu Arg Pro Asp Ser Ser Phe Leu Ala
      65              70              75              80
Pro Gly Phe Thr Leu Gln Asn Val Gly Arg Lys Ser Gly Ser Glu Thr
      85              90              95
Pro Leu Pro Glu Thr Asp Leu Ala His Cys Phe Tyr Ser Gly Thr Val
      100             105             110
Asn Gly Asp Pro Ser Ser Ala Ala Ala Leu Ser Leu Cys Glu Gly Val
      115             120             125
Arg Gly Ala Phe Tyr Leu Leu Gly Glu Ala Tyr Phe Ile Gln Pro Leu
      130             135             140
Pro Ala Ala Ser Glu Arg Leu Ala Thr Ala Ala Pro Gly Glu Lys Pro
      145             150             155             160
Pro Ala Pro Leu Gln Phe His Leu Leu Arg Arg Asn Arg Gln Gly Asp
      165             170             175
Val Gly Gly Thr Cys Gly Val Val Asp Asp Glu Pro Arg Pro Thr Gly
      180             185             190
Lys Ala Glu Thr Glu Asp Glu Asp Glu Gly Thr Glu Gly Glu Asp Glu
      195             200             205

```

50/78

Gly Ala Gln Trp Ser Pro Gln Asp Pro Ala Leu Gln Gly Val Gly Gln
 210 215 220
 Pro Thr Gly Thr Gly Ser Ile Arg Lys Lys Arg Phe Val Ser Ser His
 225 230 235 240
 Arg Tyr Val Glu Thr Met Leu Val Ala Asp Gln Ser Met Ala Glu Phe
 245 250 255
 His Gly Ser Gly Leu Lys His Tyr Leu Leu Thr Leu Phe Ser Val Ala
 260 265 270
 Ala Arg Leu Tyr Lys His Pro Ser Ile Arg Asn Ser Val Ser Leu Val
 275 280 285
 Val Val Lys Ile Leu Val Ile His Asp Glu Gln Lys Gly Pro Glu Val
 290 295 300
 Thr Ser Asn Ala Ala Leu Thr Leu Arg Asn Phe Cys Asn Trp Gln Lys
 305 310 315 320
 Gln His Asn Pro Pro Ser Asp Arg Asp Ala Glu His Tyr Asp Thr Ala
 325 330 335
 Ile Leu Phe Thr Arg Gln Asp Leu Cys Gly Ser Gln Thr Cys Asp Thr
 340 345 350
 Leu Gly Met Ala Asp Val Gly Thr Val Cys Asp Pro Ser Arg Ser Cys
 355 360 365
 Ser Val Ile Glu Asp Asp Gly Leu Gln Ala Ala Phe Thr Thr Ala His
 370 375 380
 Glu Leu Gly His Val Phe Asn Met Pro His Asp Asp Ala Lys Gln Cys
 385 390 395 400
 Ala Ser Leu Asn Gly Val Asn Gln Asp Ser His Met Met Ala Ser Met
 405 410 415
 Leu Ser Asn Leu Asp His Ser Gln Pro Trp Ser Pro Cys Ser Ala Tyr
 420 425 430
 Met Ile Thr Ser Phe Leu Asp Asn Gly His Gly Glu Cys Leu Met Asp
 435 440 445
 Lys Pro Gln Asn Pro Ile Gln Leu Pro Gly Asp Leu Pro Gly Thr Ser
 450 455 460
 Tyr Asp Ala Asn Arg Gln Cys Gln Phe Thr Phe Gly Glu Asp Ser Lys
 465 470 475 480
 His Cys Pro Asp Ala Ala Ser Thr Cys Ser Thr Leu Trp Cys Thr Gly
 485 490 495
 Thr Ser Gly Gly Val Leu Val Cys Gln Thr Lys His Phe Pro Trp Ala
 500 505 510

51/78

Asp Gly Thr Ser Cys Gly Glu Gly Lys Trp Cys Ile Asn Gly Lys Cys
 515 520 525
 Val Asn Lys Thr Asp Arg Lys His Phe Asp Thr Pro Phe His Gly Ser
 530 535 540
 Trp Gly Met Trp Gly Pro Trp Gly Asp Cys Ser Arg Thr Cys Gly Gly
 545 550 555 560
 Gly Val Gln Tyr Thr Met Arg Glu Cys Asp Asn Pro Val Pro Lys Asn
 565 570 575
 Gly Gly Lys Tyr Cys Glu Gly Lys Arg Val Arg Tyr Arg Ser Cys Asn
 580 585 590
 Leu Glu Asp Cys Pro Asp Asn Asn Gly Lys Thr Phe Arg Glu Glu Gln
 595 600 605
 Cys Glu Ala His Asn Glu Phe Ser Lys Ala Ser Phe Gly Ser Gly Pro
 610 615 620
 Ala Val Glu Trp Ile Pro Lys Tyr Ala Gly Val Ser Pro Lys Asp Arg
 625 630 635 640
 Cys Lys Leu Ile Cys Gln Ala Lys Gly Ile Gly Tyr Phe Phe Val Leu
 645 650 655
 Gln Pro Lys Val Val Asp Gly Thr Pro Cys Ser Pro Asp Ser Thr Ser
 660 665 670
 Val Cys Val Gln Gly Gln Cys Val Lys Ala Gly Cys Asp Arg Ile Ile
 675 680 685
 Asp Ser Lys Lys Lys Phe Asp Lys Cys Gly Val Cys Gly Gly Asn Gly
 690 695 700
 Ser Thr Cys Lys Lys Ile Ser Gly Ser Val Thr Ser Ala Lys Pro Gly
 705 710 715 720
 Tyr His Asp Ile Ile Thr Ile Pro Thr Gly Ala Thr Asn Ile Glu Val
 725 730 735
 Lys Gln Arg Asn Gln Arg Gly Ser Arg Asn Asn Gly Ser Phe Leu Ala
 740 745 750
 Ile Lys Ala Ala Asp Gly Thr Tyr Ile Leu Asn Gly Asp Tyr Thr Leu
 755 760 765
 Ser Thr Leu Glu Gln Asp Ile Met Tyr Lys Gly Val Val Leu Arg Tyr
 770 775 780
 Ser Gly Ser Ser Ala Ala Leu Glu Arg Ile Arg Ser Phe Ser Pro Leu
 785 790 795 800
 Lys Glu Pro Leu Thr Ile Gln Val Leu Thr Val Gly Asn Ala Leu Arg
 805 810 815

52/78

Pro Lys Ile Lys Tyr Thr Tyr Phe Val Lys Lys Lys Lys Glu Ser Phe
 820 825 830
 Asn Ala Ile Pro Thr Phe Ser Ala Trp Val Ile Glu Glu Trp Gly Glu
 835 840 845
 Cys Ser Lys Ser Cys Glu Leu Gly Trp Gln Arg Arg Leu Val Glu Cys
 850 855 860
 Arg Asp Ile Asn Gly Gln Pro Ala Ser Glu Cys Ala Lys Glu Val Lys
 865 870 875 880
 Pro Ala Ser Thr Arg Pro Cys Ala Asp His Pro Cys Pro Gln Trp Gln
 885 890 895
 Leu Gly Glu Trp Ser Ser Cys Ser Lys Thr Cys Gly Lys Gly Tyr Lys
 900 905 910
 Lys Arg Ser Leu Lys Cys Leu Ser His Asp Gly Gly Val Leu Ser His
 915 920 925
 Glu Ser Cys Asp Pro Leu Lys Lys Pro Lys His Phe Ile Asp Phe Cys
 930 935 940
 Thr Met Ala Glu Cys Ser
 945 950

<210> 51

<211> 705

<212> DNA

<213> Homo sapience

<400> 51

atggaccccg ctcgccccct ggggctgtcg attctgtctgc ttttcctgac ggaggctgca	60
ctgggcgatg ctgctcagga gccaacagga aataacgcgg agatctgtct cctgccccta	120
gactacggac cctgccgggc cctacttctc cgttactact acgacaggta cacgcagagc	180
tgccgccagt tcctgtacgg gggctgcgag ggcaacgcca acaatttcta cacctgggag	240
gcttgcgacg atgcttgctg gaggatagaa aaagttccca aagtttgccg gctgcaagtg	300
agtgtggacg accagtgtga ggggtccaca gaaaagtatt tctttaatct aagttccatg	360
acatgtgaaa aattcttttc cgggtgggtgt caccggaacc ggattgagaa caggtttcca	420
gatgaagcta cttgtatggg cttctgcgca ccaaagaaaa ttccatcatt ttgctacagt	480
ccaaaagatg agggactgtg ctctgccaat gtgactcgct attattttaa tccaagatac	540
agaacctgtg atgctttcac ctatactggc tgtggaggga atgacaataa ctttgttagc	600
agggaggatt gcaaactgac atgtgcaaaa gctttgaaaa agaaaaagaa gatgccaaag	660
cttcgctttg ccagtagaat ccggaataat cggaagaagc aattt	705

53/78

<210> 52

<211> 235

<212> PRT

<213> Homo sapience

<400> 52

```

Met Asp Pro Ala Arg Pro Leu Gly Leu Ser Ile Leu Leu Leu Phe Leu
      5                      10                      15
Thr Glu Ala Ala Leu Gly Asp Ala Ala Gln Glu Pro Thr Gly Asn Asn
      20                      25                      30
Ala Glu Ile Cys Leu Leu Pro Leu Asp Tyr Gly Pro Cys Arg Ala Leu
      35                      40                      45
Leu Leu Arg Tyr Tyr Tyr Asp Arg Tyr Thr Gln Ser Cys Arg Gln Phe
      50                      55                      60
Leu Tyr Gly Gly Cys Glu Gly Asn Ala Asn Asn Phe Tyr Thr Trp Glu
      65                      70                      75                      80
Ala Cys Asp Asp Ala Cys Trp Arg Ile Glu Lys Val Pro Lys Val Cys
      85                      90                      95
Arg Leu Gln Val Ser Val Asp Asp Gln Cys Glu Gly Ser Thr Glu Lys
      100                     105                     110
Tyr Phe Phe Asn Leu Ser Ser Met Thr Cys Glu Lys Phe Phe Ser Gly
      115                     120                     125
Gly Cys His Arg Asn Arg Ile Glu Asn Arg Phe Pro Asp Glu Ala Thr
      130                     135                     140
Cys Met Gly Phe Cys Ala Pro Lys Lys Ile Pro Ser Phe Cys Tyr Ser
      145                     150                     155                     160
Pro Lys Asp Glu Gly Leu Cys Ser Ala Asn Val Thr Arg Tyr Tyr Phe
      165                     170                     175
Asn Pro Arg Tyr Arg Thr Cys Asp Ala Phe Thr Tyr Thr Gly Cys Gly
      180                     185                     190
Gly Asn Asp Asn Asn Phe Val Ser Arg Glu Asp Cys Lys Arg Ala Cys
      195                     200                     205
Ala Lys Ala Leu Lys Lys Lys Lys Lys Met Pro Lys Leu Arg Phe Ala
      210                     215                     220
Ser Arg Ile Arg Lys Ile Arg Lys Lys Gln Phe
      225                     230                     235

```

<210> 53

54/78

<211> 756

<212> DNA

<213> Homo sapience

<400> 53

```

atgggggtac tgctcacaca gaggacgctg ctcagtctgg tccttgcaact cctgtttcca    60
agcatggcga gcatggcggc tataggcagc tgctcgaaag agtaccgcgt gctccttggc    120
cagctccaga agcagacaga tctcatgcag gacaccagca gactcctgga cccctatata    180
cgtatccaag gcctggatgt tcctaaactg agagagcaact gcagggagcg ccccgggggc    240
ttccccagtg aggagaccct gagggggctg ggcaggcggg gcttcctgca gaccctcaat    300
gccacactgg gctgcgtcct gcacagactg gccgacttag agcagcgcct cccaaggcc    360
caggatttgg agaggtctgg gctgaacatc gaggacttgg agaagctgca gatggcgagg    420
ccgaacatcc tcgggctcag gaacaacatc tactgcatgg cccagctgct ggacaactca    480
gacacggctg agcccacgaa ggctggccgg ggggcctctc agccgccac cccaccct    540
gcctcggatg cttttcagcg caagctggag ggctgcaggt tcctgcatgg ctaccatcgc    600
ttcatgcaact cagtggggcg ggtcttcagc aagtgggggg agagcccgaa ccggagccgg    660
agacacagcc cccaccaggc cctgaggaag ggggtgcgca ggaccagacc ctccaggaaa    720
ggcaagagac tcatgaccag gggacagctg ccccgg                                756

```

<210> 54

<211> 252

<212> PRT

<213> Homo sapience

<400> 54

```

Met Gly Val Leu Leu Thr Gln Arg Thr Leu Leu Ser Leu Val Leu Ala
      5              10              15
Leu Leu Phe Pro Ser Met Ala Ser Met Ala Ala Ile Gly Ser Cys Ser
      20              25              30
Lys Glu Tyr Arg Val Leu Leu Gly Gln Leu Gln Lys Gln Thr Asp Leu
      35              40              45
Met Gln Asp Thr Ser Arg Leu Leu Asp Pro Tyr Ile Arg Ile Gln Gly
      50              55              60
Leu Asp Val Pro Lys Leu Arg Glu His Cys Arg Glu Arg Pro Gly Ala
      65              70              75              80
Phe Pro Ser Glu Glu Thr Leu Arg Gly Leu Gly Arg Arg Gly Phe Leu
      85              90              95
Gln Thr Leu Asn Ala Thr Leu Gly Cys Val Leu His Arg Leu Ala Asp

```

55/78

100	105	110
Leu Glu Gln Arg Leu Pro Lys Ala Gln Asp Leu Glu Arg Ser Gly Leu		
115	120	125
Asn Ile Glu Asp Leu Glu Lys Leu Gln Met Ala Arg Pro Asn Ile Leu		
130	135	140
Gly Leu Arg Asn Asn Ile Tyr Cys Met Ala Gln Leu Leu Asp Asn Ser		
145	150	155
Asp Thr Ala Glu Pro Thr Lys Ala Gly Arg Gly Ala Ser Gln Pro Pro		
165	170	175
Thr Pro Thr Pro Ala Ser Asp Ala Phe Gln Arg Lys Leu Glu Gly Cys		
180	185	190
Arg Phe Leu His Gly Tyr His Arg Phe Met His Ser Val Gly Arg Val		
195	200	205
Phe Ser Lys Trp Gly Glu Ser Pro Asn Arg Ser Arg Arg His Ser Pro		
210	215	220
His Gln Ala Leu Arg Lys Gly Val Arg Arg Thr Arg Pro Ser Arg Lys		
225	230	235
Gly Lys Arg Leu Met Thr Arg Gly Gln Leu Pro Arg		
245	250	

<210> 55

<211> 6603

<212> DNA

<213> Homo sapience

<400> 55

atgggggcca tgactcagct gttggcaggt gtctttcttg ctttccttgc cctcgctacc	60
gaaggtgggg tcctcaagaa agtcatccgg cacaagcgac agagtggggg gaacgccacc	120
ctgccagaag agaaccagcc agtgggtgtt aaccacgttt acaacatcaa gctgccagtg	180
ggatcccagt gttcgggtgga tctggagtca gccagtgggg agaaagacct ggcaccgcct	240
tcagagccca gcgaaagctt tcaggagcac acagtagatg gggaaaacca gattgtcttc	300
acacatcgca tcaacatccc ccgccgggcc tgtggctgtg ccgcagcccc tgatgttaag	360
gagctgctga gcagactgga ggagctggag aacctgggtg cttccctgag ggagcaatgt	420
actgcaggag caggctgctg tctccagcct gccacaggcc gcttggacac caggcccttc	480
tgtagcggtc ggggcaactt cagcactgaa ggatgtggct gtgtctgcga acctggctgg	540
aaaggcccca actgctctga gcccgaatgt ccaggcaact gtcaccttcg aggccggtgc	600
attgatgggc agtgcactctg tgacgacggc ttcacgggag aggactgcag ccagctggct	660
tgccccagcg actgcaatga ccagggcaag tgcgtgaatg gagtctgcat ctgtttcgaa	720

ggctacgccg gggctgactg cagccgtgaa atctgcccag tgccctgcag tgaggagcac 780
 ggcacatgtg tagatggctt gtgtgtgtgc cacgatggct ttgcaggcga tgactgcaac 840
 aagcctctgt gtctcaacaa ttgctacaac cgtggacgat gcgtggagaa tgagtgcgtg 900
 tgtgatgagg gtttcacggg cgaagactgc agtgagctca tctgccccaa tgactgcttc 960
 gaccggggcc gctgcatcaa tggcacctgc tactgcgaag aaggcttcac aggtgaagac 1020
 tgcgggaaac ccacctgccc acatgcctgc cacacccagg gccggtgtga ggagggggcag 1080
 tgtgtatgtg atgagggctt tgccggtttg gactgcagcg agaagagggt tcctgctgac 1140
 tgtcacaatc gtggccgctg tgtagacggg cgggtgtgagt gtgatgatgg tttcactgga 1200
 gctgactgtg gggagctcaa gtgtcccaat ggctgcagtg gccatggccg ctgtgtcaat 1260
 gggcagtgtg tgtgtgatga gggctatact ggggaggact gcagccagct acgggtgcccc 1320
 aatgactgtc acagtccggg ccgctgtgtc gagggcaaat gtgtatgtga gcaaggcttc 1380
 aagggtatg actgcagtga catgagctgc cctaattgact gtcaccagca cggccgctgt 1440
 gtgaatggca tgttgtttt tgatgacggc tacacagggg aagactgccg ggatcgccaa 1500
 tgccccaggg actgcagcaa caggggcctc tgtgtggacg gacagtgcgt ctgtgaggac 1560
 ggcttcaccg gccctgactg tgcagaactc tcctgtccaa atgactgcca tggccagggt 1620
 cgctgtgtga atgggcagtg cgtgtgccat gaaggattta tgggcaaaga ctgcaaggag 1680
 caaagatgtc ccagtgactg tcatggccag ggccgctgcg tggacggcca gtgcatctgc 1740
 cagcagggtc tcacaggcct ggactgtggc cagcactcct gcccagtgca ctgcaacaac 1800
 ttaggacaat gcgtctcggg ccgctgcacg tgcaacgagg gctacagcgg agaagactgc 1860
 tcagagggtg tcctcccaa agacctcgtt gtgacagaag tgacggaaga gacggtcaac 1920
 ctggcctggg acaatgagat gcgggtcaca gactaccttg tcgtgtacac gcccacccac 1980
 gaggggtggtc tggaaatgca gttccgtgtg cctggggacc agacgtccac catcatccag 2040
 gagctggagc ctgggtgtga gtactttatc cgtgtatttg ccatcctgga gaacaagaag 2100
 agcattcctg tcacgcgcag ggtggccacg tacttacctg cacctgaagg cctgaaattc 2160
 aagtccatca aggagacatc tgttgaagtgt gagtgggacg ctctagacat tgcttttgaa 2220
 acctgggaga tcactttccg gaatatgaat aaagaagatg agggagagat caccaaaagc 2280
 ctgaggaggc cagagacctc ttaccggcaa actggtctag ctccctgggca agagtatgag 2340
 atatctctgc acatagttaa aaacaatacc cggggccctg gcctgaagag ggtgaccacc 2400
 acacgcttgg atgccccag ccagatcgag gtgaaagatg tcacagacac cactgccttg 2460
 atcacctggt tcaagcccct ggctgagatc gatggcattg agctgacctc cggcatcaaa 2520
 gacgtgccag gagaccgtac caccatcgat ctacagagg acgagaacca gtactccatc 2580
 gggaacctga agcctgacac tgagtacgag gtgtccctca tctcccgcag aggtgacatg 2640
 tcaagcaacc cagccaaaga gacctcaca acaggcctcg atgctcccag gaatcttcga 2700
 cgtgtttccc agacagataa cagcatcacc ctggaatgga ggaatggcaa ggcagctatt 2760
 gacagttaca gaattaagta tgccccatc tctggagggg accacgctga ggttgatgtt 2820
 ccaaagagcc aacaagccac aacaaaacc aactcacag gtctgaggcc gggaactgaa 2880
 tatgggattg gagtttctgc tgtgaaggaa gacaaggaga gcaatccage gaccatcaac 2940
 gcagccacag agttggacac gcccaaggac cttcaggttt ctgaaactgc agagaccage 3000

ctgaccctgc tctggaagac accgttggcc aaatttgacc gctaccgcct caattacagt 3060
 ctccccacag gccagtgggt gggagtgcag cttccaagaa acaccacttc ctatgtcctg 3120
 agaggcctgg aaccaggaca ggagtacaat gtcttcctga cagccgagaa aggcagacac 3180
 aagagcaagc ccgcacgtgt gaaggcatcc actgaacaag cccctgagct ggaaaacctc 3240
 accgtgactg aggttggctg ggatggcctc agactcaact ggaccgcggc tgaccaggcc 3300
 tatgagcact ttatcattca ggtgcaggag gccacaagg tggaggcagc tcggaacctc 3360
 accgtgcctg gcagccttcg ggctgtggac ataccgggcc tcaaggctgc tacgccttat 3420
 acagtctcca tctatgggt gatccagggc tatagaacac cagtgtcttc tgcaggaggc 3480
 tccacagggg aaactcccaa tttgggagag gtcgtgggtg ccgagggtgg ctgggatgcc 3540
 ctcaaaactca actggactgc tccagaaggg gcctatgagt actttttcat tcagggtgcag 3600
 gaggtgaca cagtagaggc agcccagaac ctcaccgtcc caggaggact gaggtccaca 3660
 gacctgcctg ggctcaaagc agccactcat tataccatca ccatccgcgg ggtcactcag 3720
 gacttcagca caacccctct ctctgttgaa gtcttgacag aggaggttcc agatatggga 3780
 aacctcacag tgaccgaggt tagctgggat gctctcagac tgaactggac cacgccagat 3840
 ggaacctatg accagtttac tattcaggtc caggaggctg accagggtga agaggctcac 3900
 aatctcacgg ttcctggcag cctgcgttcc atggaaatcc caggcctcag ggctggcact 3960
 cttacacag tcacctgca cggcgaggtc agggggccaca gcactcgacc cttgctgta 4020
 gaggtcgtca cagaggatct cccacagctg ggagatttag ccgtgtctga ggttggctgg 4080
 gatggcctca gactcaactg gaccgcagct gacaatgcct atgagcactt tgtcattcag 4140
 gtgcaggagg tcaacaaagt ggaggcagcc cagaacctca cgttgcctgg cagcctcagg 4200
 gctgtggaca tccccggcct cgaggctgcc acgccttata gagtctccat ctatggggtg 4260
 atccggggct atagaacacc agtactctct gctgaggcct ccacagccaa agaacctgaa 4320
 attggaaact taaatgttcc tgacataact cccgagagct tcaatctctc ctggatggct 4380
 accgatggga tcttcgagac ctttaccatt gaaattattg attccaatag gttgctggag 4440
 actgtggaat ataatatctc tgggtgctgaa cgaactgccc atatctcagg gctacccctc 4500
 agtactgatt ttattgtcta cctctctgga cttgctccca gcatccggac caaaaccatc 4560
 agtgccacag ccacgacaga ggccctgccc cttctggaaa acctaaccat ttccgacatt 4620
 aatccctacg ggttcacagt ttcctggatg gcatcggaga atgcctttga cagctttcta 4680
 gtaacggtgg tggattctgg gaagctgctg gacccccagg aattcacact ttcaggaacc 4740
 cagaggaagc tggagcttag aggcctcata actggcattg gctatgaggt tatggtctct 4800
 ggcttcaccc aagggcacat aaccaagccc ttgagggtcg agattgttac agaagccgaa 4860
 ccggaagttg acaaccttct ggtttcagat gccaccccag acggtttccg tctgtcctgg 4920
 acagctgatg aagggtctt cgacaatttt gtctcaaaa tcagagatac caaaaagcag 4980
 tctgagccac tggaataaac cttacttgcc cccgaacgta ccagggactt aacaggcttc 5040
 agagaggcta ctgaatacga aattgaactc tatggaataa gcaaaggag gcgatcccag 5100
 acagtcagtg ctatagcaac aacagccatg ggctcccaa aggaagtcatt tttctcagac 5160
 atcactgaaa attcggctac tgtcagctgg agggcaccca cggcccaagt ggagagcttc 5220
 cggattacct atgtgcccatt tacaggaggt acacctcca tggttaactgt ggacggaacc 5280

58/78

```

aagactcaga ccaggctggt gaaactcata cctggcgtgg agtaccttgt cagcatcatc 5340
gccatgaagg gctttgagga aagtgaacct gtctcagggt cattcaccac agctctggat 5400
ggcccatctg gcctggtgac agccaacatc actgactcag aagccttggc caggtggcag 5460
ccagccattg ccaactgtgga cagttatgtc atctcctaca caggcgagaa agtgccagaa 5520
attacacgca cgggtgtccgg gaacacagtg gagtatgctc tgaccgacct cgagcctgcc 5580
acggaatata cactgagaat ctttgagag aaagggcccc agaagagctc aaccatcact 5640
gccaagttca caacagacct cgattctcca agagacttga ctgctactga ggttcagtcg 5700
gaaactgccc tccttacctg gcgaccccc cgggcatcag tcaccgggta cctgctggtc 5760
tatgaatcag tggatggcac agtcaaggaa gtcattgtgg gtccagatac cacctcctac 5820
agcctggcag acctgagccc atccaccac tacacagcca agatccaggc actcaatggg 5880
ccccctagga gcaatatgat ccagaccatc ttcaccacaa ttggactcct gtacccttc 5940
cccaaggact gctcccaagc aatgctgaat ggagacagc cctctggcct ctacaccatt 6000
tatctgaatg gtgataaggc tcaggcgtg gaagtcttct gtgacatgac ctctgatggg 6060
ggtggatgga ttgtgttcct gagacgcaa aacggacgcg agaacttcta caaaaactgg 6120
aaggcatatg ctgctggatt tggggaccgc agagaagaat tctggcttgg gctggacaac 6180
ctgaacaaaa tcacagccca ggggcagtac gagctccggg tggacctgcg ggaccatggg 6240
gagacagcct ttgctgtcta tgacaagttc agcgtgggag atgccaagac tcgctacaag 6300
ctgaaggtgg aggggtacag tgggacagca ggtgactcca tggcctacca caatggcaga 6360
tccttctcca cctttgacaa ggaacacagat tcagccatca ccaactgtgc tctgtcctac 6420
aaaggggctt tctggtacag gaactgtcac cgtgtcaacc tgatggggag atatggggac 6480
aataaccaca gtcagggcgt taactggttc cactggaagg gccacgaaca ctcaatccag 6540
tttctgaga tgaagctgag accaagcaac ttcagaaatc ttgaaggcag gcgcaaacgg 6600
gca 6603

```

<210> 56

<211> 2201

<212> PRT

<213> Homo sapience

<400> 56

```

Met Gly Ala Met Thr Gln Leu Leu Ala Gly Val Phe Leu Ala Phe Leu
      5              10              15
Ala Leu Ala Thr Glu Gly Gly Val Leu Lys Lys Val Ile Arg His Lys
      20              25              30
Arg Gln Ser Gly Val Asn Ala Thr Leu Pro Glu Glu Asn Gln Pro Val
      35              40              45
Val Phe Asn His Val Tyr Asn Ile Lys Leu Pro Val Gly Ser Gln Cys
      50              55              60

```

59/78

Ser Val Asp Leu Glu Ser Ala Ser Gly Glu Lys Asp Leu Ala Pro Pro
 65 70 75 80
 Ser Glu Pro Ser Glu Ser Phe Gln Glu His Thr Val Asp Gly Glu Asn
 85 90 95
 Gln Ile Val Phe Thr His Arg Ile Asn Ile Pro Arg Arg Ala Cys Gly
 100 105 110
 Cys Ala Ala Ala Pro Asp Val Lys Glu Leu Leu Ser Arg Leu Glu Glu
 115 120 125
 Leu Glu Asn Leu Val Ser Ser Leu Arg Glu Gln Cys Thr Ala Gly Ala
 130 135 140
 Gly Cys Cys Leu Gln Pro Ala Thr Gly Arg Leu Asp Thr Arg Pro Phe
 145 150 155 160
 Cys Ser Gly Arg Gly Asn Phe Ser Thr Glu Gly Cys Gly Cys Val Cys
 165 170 175
 Glu Pro Gly Trp Lys Gly Pro Asn Cys Ser Glu Pro Glu Cys Pro Gly
 180 185 190
 Asn Cys His Leu Arg Gly Arg Cys Ile Asp Gly Gln Cys Ile Cys Asp
 195 200 205
 Asp Gly Phe Thr Gly Glu Asp Cys Ser Gln Leu Ala Cys Pro Ser Asp
 210 215 220
 Cys Asn Asp Gln Gly Lys Cys Val Asn Gly Val Cys Ile Cys Phe Glu
 225 230 235 240
 Gly Tyr Ala Gly Ala Asp Cys Ser Arg Glu Ile Cys Pro Val Pro Cys
 245 250 255
 Ser Glu Glu His Gly Thr Cys Val Asp Gly Leu Cys Val Cys His Asp
 260 265 270
 Gly Phe Ala Gly Asp Asp Cys Asn Lys Pro Leu Cys Leu Asn Asn Cys
 275 280 285
 Tyr Asn Arg Gly Arg Cys Val Glu Asn Glu Cys Val Cys Asp Glu Gly
 290 295 300
 Phe Thr Gly Glu Asp Cys Ser Glu Leu Ile Cys Pro Asn Asp Cys Phe
 305 310 315 320
 Asp Arg Gly Arg Cys Ile Asn Gly Thr Cys Tyr Cys Glu Glu Gly Phe
 325 330 335
 Thr Gly Glu Asp Cys Gly Lys Pro Thr Cys Pro His Ala Cys His Thr
 340 345 350
 Gln Gly Arg Cys Glu Glu Gly Gln Cys Val Cys Asp Glu Gly Phe Ala
 355 360 365

60/78

Gly Leu Asp Cys Ser Glu Lys Arg Cys Pro Ala Asp Cys His Asn Arg
 370 375 380
 Gly Arg Cys Val Asp Gly Arg Cys Glu Cys Asp Asp Gly Phe Thr Gly
 385 390 395 400
 Ala Asp Cys Gly Glu Leu Lys Cys Pro Asn Gly Cys Ser Gly His Gly
 405 410 415
 Arg Cys Val Asn Gly Gln Cys Val Cys Asp Glu Gly Tyr Thr Gly Glu
 420 425 430
 Asp Cys Ser Gln Leu Arg Cys Pro Asn Asp Cys His Ser Arg Gly Arg
 435 440 445
 Cys Val Glu Gly Lys Cys Val Cys Glu Gln Gly Phe Lys Gly Tyr Asp
 450 455 460
 Cys Ser Asp Met Ser Cys Pro Asn Asp Cys His Gln His Gly Arg Cys
 465 470 475 480
 Val Asn Gly Met Cys Val Cys Asp Asp Gly Tyr Thr Gly Glu Asp Cys
 485 490 495
 Arg Asp Arg Gln Cys Pro Arg Asp Cys Ser Asn Arg Gly Leu Cys Val
 500 505 510
 Asp Gly Gln Cys Val Cys Glu Asp Gly Phe Thr Gly Pro Asp Cys Ala
 515 520 525
 Glu Leu Ser Cys Pro Asn Asp Cys His Gly Gln Gly Arg Cys Val Asn
 530 535 540
 Gly Gln Cys Val Cys His Glu Gly Phe Met Gly Lys Asp Cys Lys Glu
 545 550 555 560
 Gln Arg Cys Pro Ser Asp Cys His Gly Gln Gly Arg Cys Val Asp Gly
 565 570 575
 Gln Cys Ile Cys His Glu Gly Phe Thr Gly Leu Asp Cys Gly Gln His
 580 585 590
 Ser Cys Pro Ser Asp Cys Asn Asn Leu Gly Gln Cys Val Ser Gly Arg
 595 600 605
 Cys Ile Cys Asn Glu Gly Tyr Ser Gly Glu Asp Cys Ser Glu Val Ser
 610 615 620
 Pro Pro Lys Asp Leu Val Val Thr Glu Val Thr Glu Glu Thr Val Asn
 625 630 635 640
 Leu Ala Trp Asp Asn Glu Met Arg Val Thr Glu Tyr Leu Val Val Tyr
 645 650 655
 Thr Pro Thr His Glu Gly Gly Leu Glu Met Gln Phe Arg Val Pro Gly
 660 665 670

61/78

Asp Gln Thr Ser Thr Ile Ile Gln Glu Leu Glu Pro Gly Val Glu Tyr
 675 680 685
 Phe Ile Arg Val Phe Ala Ile Leu Glu Asn Lys Lys Ser Ile Pro Val
 690 695 700
 Ser Ala Arg Val Ala Thr Tyr Leu Pro Ala Pro Glu Gly Leu Lys Phe
 705 710 715 720
 Lys Ser Ile Lys Glu Thr Ser Val Glu Val Glu Trp Asp Pro Leu Asp
 725 730 735
 Ile Ala Phe Glu Thr Trp Glu Ile Ile Phe Arg Asn Met Asn Lys Glu
 740 745 750
 Asp Glu Gly Glu Ile Thr Lys Ser Leu Arg Arg Pro Glu Thr Ser Tyr
 755 760 765
 Arg Gln Thr Gly Leu Ala Pro Gly Gln Glu Tyr Glu Ile Ser Leu His
 770 775 780
 Ile Val Lys Asn Asn Thr Arg Gly Pro Gly Leu Lys Arg Val Thr Thr
 785 790 795 800
 Thr Arg Leu Asp Ala Pro Ser Gln Ile Glu Val Lys Asp Val Thr Asp
 805 810 815
 Thr Thr Ala Leu Ile Thr Trp Phe Lys Pro Leu Ala Glu Ile Asp Gly
 820 825 830
 Ile Glu Leu Thr Tyr Gly Ile Lys Asp Val Pro Gly Asp Arg Thr Thr
 835 840 845
 Ile Asp Leu Thr Glu Asp Glu Asn Gln Tyr Ser Ile Gly Asn Leu Lys
 850 855 860
 Pro Asp Thr Glu Tyr Glu Val Ser Leu Ile Ser Arg Arg Gly Asp Met
 865 870 875 880
 Ser Ser Asn Pro Ala Lys Glu Thr Phe Thr Thr Gly Leu Asp Ala Pro
 885 890 895
 Arg Asn Leu Arg Arg Val Ser Gln Thr Asp Asn Ser Ile Thr Leu Glu
 900 905 910
 Trp Arg Asn Gly Lys Ala Ala Ile Asp Ser Tyr Arg Ile Lys Tyr Ala
 915 920 925
 Pro Ile Ser Gly Gly Asp His Ala Glu Val Asp Val Pro Lys Ser Gln
 930 935 940
 Gln Ala Thr Thr Lys Thr Thr Leu Thr Gly Leu Arg Pro Gly Thr Glu
 945 950 955 960
 Tyr Gly Ile Gly Val Ser Ala Val Lys Glu Asp Lys Glu Ser Asn Pro
 965 970 975

62/78

Ala Thr Ile Asn Ala Ala Thr Glu Leu Asp Thr Pro Lys Asp Leu Gln
 980 985 990
 Val Ser Glu Thr Ala Glu Thr Ser Leu Thr Leu Leu Trp Lys Thr Pro
 995 1000 1005
 Leu Ala Lys Phe Asp Arg Tyr Arg Leu Asn Tyr Ser Leu Pro Thr Gly
 1010 1015 1020
 Gln Trp Val Gly Val Gln Leu Pro Arg Asn Thr Thr Ser Tyr Val Leu
 1025 1030 1035 1040
 Arg Gly Leu Glu Pro Gly Gln Glu Tyr Asn Val Leu Leu Thr Ala Glu
 1045 1050 1055
 Lys Gly Arg His Lys Ser Lys Pro Ala Arg Val Lys Ala Ser Thr Glu
 1060 1065 1070
 Gln Ala Pro Glu Leu Glu Asn Leu Thr Val Thr Glu Val Gly Trp Asp
 1075 1080 1085
 Gly Leu Arg Leu Asn Trp Thr Ala Ala Asp Gln Ala Tyr Glu His Phe
 1090 1095 1100
 Ile Ile Gln Val Gln Glu Ala Asn Lys Val Glu Ala Ala Arg Asn Leu
 1105 1110 1115 1120
 Thr Val Pro Gly Ser Leu Arg Ala Val Asp Ile Pro Gly Leu Lys Ala
 1125 1130 1135
 Ala Thr Pro Tyr Thr Val Ser Ile Tyr Gly Val Ile Gln Gly Tyr Arg
 1140 1145 1150
 Thr Pro Val Leu Ser Ala Glu Ala Ser Thr Gly Glu Thr Pro Asn Leu
 1155 1160 1165
 Gly Glu Val Val Val Ala Glu Val Gly Trp Asp Ala Leu Lys Leu Asn
 1170 1175 1180
 Trp Thr Ala Pro Glu Gly Ala Tyr Glu Tyr Phe Phe Ile Gln Val Gln
 1185 1190 1195 1200
 Glu Ala Asp Thr Val Glu Ala Ala Gln Asn Leu Thr Val Pro Gly Gly
 1205 1210 1215
 Leu Arg Ser Thr Asp Leu Pro Gly Leu Lys Ala Ala Thr His Tyr Thr
 1220 1225 1230
 Ile Thr Ile Arg Gly Val Thr Gln Asp Phe Ser Thr Thr Pro Leu Ser
 1235 1240 1245
 Val Glu Val Leu Thr Glu Glu Val Pro Asp Met Gly Asn Leu Thr Val
 1250 1255 1260
 Thr Glu Val Ser Trp Asp Ala Leu Arg Leu Asn Trp Thr Thr Pro Asp
 1265 1270 1275 1280

63/78

Gly Thr Tyr Asp Gln Phe Thr Ile Gln Val Gln Glu Ala Asp Gln Val
 1285 1290 1295
 Glu Glu Ala His Asn Leu Thr Val Pro Gly Ser Leu Arg Ser Met Glu
 1300 1305 1310
 Ile Pro Gly Leu Arg Ala Gly Thr Pro Tyr Thr Val Thr Leu His Gly
 1315 1320 1325
 Glu Val Arg Gly His Ser Thr Arg Pro Leu Ala Val Glu Val Val Thr
 1330 1335 1340
 Glu Asp Leu Pro Gln Leu Gly Asp Leu Ala Val Ser Glu Val Gly Trp
 1345 1350 1355 1360
 Asp Gly Leu Arg Leu Asn Trp Thr Ala Ala Asp Asn Ala Tyr Glu His
 1365 1370 1375
 Phe Val Ile Gln Val Gln Glu Val Asn Lys Val Glu Ala Ala Gln Asn
 1380 1385 1390
 Leu Thr Leu Pro Gly Ser Leu Arg Ala Val Asp Ile Pro Gly Leu Glu
 1395 1400 1405
 Ala Ala Thr Pro Tyr Arg Val Ser Ile Tyr Gly Val Ile Arg Gly Tyr
 1410 1415 1420
 Arg Thr Pro Val Leu Ser Ala Glu Ala Ser Thr Ala Lys Glu Pro Glu
 1425 1430 1435 1440
 Ile Gly Asn Leu Asn Val Ser Asp Ile Thr Pro Glu Ser Phe Asn Leu
 1445 1450 1455
 Ser Trp Met Ala Thr Asp Gly Ile Phe Glu Thr Phe Thr Ile Glu Ile
 1460 1465 1470
 Ile Asp Ser Asn Arg Leu Leu Glu Thr Val Glu Tyr Asn Ile Ser Gly
 1475 1480 1485
 Ala Glu Arg Thr Ala His Ile Ser Gly Leu Pro Pro Ser Thr Asp Phe
 1490 1495 1500
 Ile Val Tyr Leu Ser Gly Leu Ala Pro Ser Ile Arg Thr Lys Thr Ile
 1505 1510 1515 1520
 Ser Ala Thr Ala Thr Thr Glu Ala Leu Pro Leu Leu Glu Asn Leu Thr
 1525 1530 1535
 Ile Ser Asp Ile Asn Pro Tyr Gly Phe Thr Val Ser Trp Met Ala Ser
 1540 1545 1550
 Glu Asn Ala Phe Asp Ser Phe Leu Val Thr Val Val Asp Ser Gly Lys
 1555 1560 1565
 Leu Leu Asp Pro Gln Glu Phe Thr Leu Ser Gly Thr Gln Arg Lys Leu
 1570 1575 1580

64/78

Glu Leu Arg Gly Leu Ile Thr Gly Ile Gly Tyr Glu Val Met Val Ser
 1585 1590 1595 1600
 Gly Phe Thr Gln Gly His Gln Thr Lys Pro Leu Arg Ala Glu Ile Val
 1605 1610 1615
 Thr Glu Ala Glu Pro Glu Val Asp Asn Leu Leu Val Ser Asp Ala Thr
 1620 1625 1630
 Pro Asp Gly Phe Arg Leu Ser Trp Thr Ala Asp Glu Gly Val Phe Asp
 1635 1640 1645
 Asn Phe Val Leu Lys Ile Arg Asp Thr Lys Lys Gln Ser Glu Pro Leu
 1650 1655 1660
 Glu Ile Thr Leu Leu Ala Pro Glu Arg Thr Arg Asp Leu Thr Gly Leu
 1665 1670 1675 1680
 Arg Glu Ala Thr Glu Tyr Glu Ile Glu Leu Tyr Gly Ile Ser Lys Gly
 1685 1690 1695
 Arg Arg Ser Gln Thr Val Ser Ala Ile Ala Thr Thr Ala Met Gly Ser
 1700 1705 1710
 Pro Lys Glu Val Ile Phe Ser Asp Ile Thr Glu Asn Ser Ala Thr Val
 1715 1720 1725
 Ser Trp Arg Ala Pro Thr Ala Gln Val Glu Ser Phe Arg Ile Thr Tyr
 1730 1735 1740
 Val Pro Ile Thr Gly Gly Thr Pro Ser Met Val Thr Val Asp Gly Thr
 1745 1750 1755 1760
 Lys Thr Gln Thr Arg Leu Val Lys Leu Ile Pro Gly Val Glu Tyr Leu
 1765 1770 1775
 Val Ser Ile Ile Ala Met Lys Gly Phe Glu Glu Ser Glu Pro Val Ser
 1780 1785 1790
 Gly Ser Phe Thr Thr Ala Leu Asp Gly Pro Ser Gly Leu Val Thr Ala
 1795 1800 1805
 Asn Ile Thr Asp Ser Glu Ala Leu Ala Arg Trp Gln Pro Ala Ile Ala
 1810 1815 1820
 Thr Val Asp Ser Tyr Val Ile Ser Tyr Thr Gly Glu Lys Val Pro Glu
 1825 1830 1835 1840
 Ile Thr Arg Thr Val Ser Gly Asn Thr Val Glu Tyr Ala Leu Thr Asp
 1845 1850 1855
 Leu Glu Pro Ala Thr Glu Tyr Thr Leu Arg Ile Phe Ala Glu Lys Gly
 1860 1865 1870
 Pro Gln Lys Ser Ser Thr Ile Thr Ala Lys Phe Thr Thr Asp Leu Asp
 1875 1880 1885

65/78

Ser Pro Arg Asp Leu Thr Ala Thr Glu Val Gln Ser Glu Thr Ala Leu
 1890 1895 1900
 Leu Thr Trp Arg Pro Pro Arg Ala Ser Val Thr Gly Tyr Leu Leu Val
 1905 1910 1915 1920
 Tyr Glu Ser Val Asp Gly Thr Val Lys Glu Val Ile Val Gly Pro Asp
 1925 1930 1935
 Thr Thr Ser Tyr Ser Leu Ala Asp Leu Ser Pro Ser Thr His Tyr Thr
 1940 1945 1950
 Ala Lys Ile Gln Ala Leu Asn Gly Pro Leu Arg Ser Asn Met Ile Gln
 1955 1960 1965
 Thr Ile Phe Thr Thr Ile Gly Leu Leu Tyr Pro Phe Pro Lys Asp Cys
 1970 1975 1980
 Ser Gln Ala Met Leu Asn Gly Asp Thr Thr Ser Gly Leu Tyr Thr Ile
 1985 1990 1995 2000
 Tyr Leu Asn Gly Asp Lys Ala Gln Ala Leu Glu Val Phe Cys Asp Met
 2005 2010 2015
 Thr Ser Asp Gly Gly Gly Trp Ile Val Phe Leu Arg Arg Lys Asn Gly
 2020 2025 2030
 Arg Glu Asn Phe Tyr Gln Asn Trp Lys Ala Tyr Ala Ala Gly Phe Gly
 2035 2040 2045
 Asp Arg Arg Glu Glu Phe Trp Leu Gly Leu Asp Asn Leu Asn Lys Ile
 2050 2055 2060
 Thr Ala Gln Gly Gln Tyr Glu Leu Arg Val Asp Leu Arg Asp His Gly
 2065 2070 2075 2080
 Glu Thr Ala Phe Ala Val Tyr Asp Lys Phe Ser Val Gly Asp Ala Lys
 2085 2090 2095
 Thr Arg Tyr Lys Leu Lys Val Glu Gly Tyr Ser Gly Thr Ala Gly Asp
 2100 2105 2110
 Ser Met Ala Tyr His Asn Gly Arg Ser Phe Ser Thr Phe Asp Lys Asp
 2115 2120 2125
 Thr Asp Ser Ala Ile Thr Asn Cys Ala Leu Ser Tyr Lys Gly Ala Phe
 2130 2135 2140
 Trp Tyr Arg Asn Cys His Arg Val Asn Leu Met Gly Arg Tyr Gly Asp
 2145 2150 2155 2160
 Asn Asn His Ser Gln Gly Val Asn Trp Phe His Trp Lys Gly His Glu
 2165 2170 2175
 His Ser Ile Gln Phe Ala Glu Met Lys Leu Arg Pro Ser Asn Phe Arg
 2180 2185 2190

66/78

Asn Leu Glu Gly Arg Arg Lys Arg Ala
 2195 2200

<210> 57

<211> 1134

<212> DNA

<213> Homo sapience

<400> 57

```

atggcaactg ccctcccgcc gcgtctccag ccggtgcggg ggaacgagac cctgcgggag   60
cattaccagt acgtggggaa gttggcgggc aggcctgaagg aggcctccga gggcagcacg   120
ctcaccaccg tgctcttctt ggtcatctgc agcttcatcg tcttgagaa cctgatggtt   180
ttgattgcc a tctggaaaa caataaat t cacaaccgca tgtacttttt cattggcaac   240
ctggctctct gcgacctgct gcccggcac gcttacaagg tcaacattct gatgtctggc   300
aagaagacgt tcagcctgtc tcccacggtc tggttcctca gggagggcag tatgttcgtg   360
gcccttgggg cgtccacctg cagcttactg gccatcgcca tcgagcggca cttgacaatg   420
atcaaaatga ggccttacga cgccaacaag aggcaccgcg tcttctctct gatcgggatg   480
tgctggctca ttgccttcac gctgggcgcc ctgccattc tgggctggaa ctgcctgcac   540
aatctccctg actgctctac catcctgccc ctctactcca agaagtacat tgccttctgc   600
atcagcatct tcacggccat cctggtgacc atcgtgatcc tctacgcacg catctacttc   660
ctgggtgaagt ccagcagccg taagggtggc aaccacaaca actcggagcg gtccatggca   720
ctgctgcgga ccgtgggtgat tgtggtgagc gtgttcatcg cctgctggtc cccactcttc   780
atcctcttcc tcattgatgt ggcctgcagg gtgcaggcgt gcccacccct cttcaaggct   840
cagtggttca tcgtgttggc tgtgctcaac tccgccatga acccggtcat ctacacgctg   900
gccagcaagg agatgcggcg ggccttcttc cgtctggtct gcaactgcct ggtcagggga   960
cggggggccc gcgctcacc catccagcct gcgctcgacc caagcagaag taaatcaagc  1020
agcagcaaca atagcagcca ctctccgaag gtcaaggaag acctgcccc caccagcccc  1080
tcaccttgca tcattggaaa gaacgcagca cttcagaatg ggatcttctg caac      1134

```

<210> 58

<211> 378

<212> PRT

<213> Homo sapience

<400> 58

Met Ala Thr Ala Leu Pro Pro Arg Leu Gln Pro Val Arg Gly Asn Glu
 5 10 15
 Thr Leu Arg Glu His Tyr Gln Tyr Val Gly Lys Leu Ala Gly Arg Leu

67/78

20	25	30
Lys Glu Ala Ser Glu Gly Ser Thr Leu Thr Thr Val Leu Phe Leu Val		
35	40	45
Ile Cys Ser Phe Ile Val Leu Glu Asn Leu Met Val Leu Ile Ala Ile		
50	55	60
Trp Lys Asn Asn Lys Phe His Asn Arg Met Tyr Phe Phe Ile Gly Asn		
65	70	75
Leu Ala Leu Cys Asp Leu Leu Ala Gly Ile Ala Tyr Lys Val Asn Ile		
85	90	95
Leu Met Ser Gly Lys Lys Thr Phe Ser Leu Ser Pro Thr Val Trp Phe		
100	105	110
Leu Arg Glu Gly Ser Met Phe Val Ala Leu Gly Ala Ser Thr Cys Ser		
115	120	125
Leu Leu Ala Ile Ala Ile Glu Arg His Leu Thr Met Ile Lys Met Arg		
130	135	140
Pro Tyr Asp Ala Asn Lys Arg His Arg Val Phe Leu Leu Ile Gly Met		
145	150	155
Cys Trp Leu Ile Ala Phe Thr Leu Gly Ala Leu Pro Ile Leu Gly Trp		
165	170	175
Asn Cys Leu His Asn Leu Pro Asp Cys Ser Thr Ile Leu Pro Leu Tyr		
180	185	190
Ser Lys Lys Tyr Ile Ala Phe Cys Ile Ser Ile Phe Thr Ala Ile Leu		
195	200	205
Val Thr Ile Val Ile Leu Tyr Ala Arg Ile Tyr Phe Leu Val Lys Ser		
210	215	220
Ser Ser Arg Lys Val Ala Asn His Asn Asn Ser Glu Arg Ser Met Ala		
225	230	235
Leu Leu Arg Thr Val Val Ile Val Val Ser Val Phe Ile Ala Cys Trp		
245	250	255
Ser Pro Leu Phe Ile Leu Phe Leu Ile Asp Val Ala Cys Arg Val Gln		
260	265	270
Ala Cys Pro Ile Leu Phe Lys Ala Gln Trp Phe Ile Val Leu Ala Val		
275	280	285
Leu Asn Ser Ala Met Asn Pro Val Ile Tyr Thr Leu Ala Ser Lys Glu		
290	295	300
Met Arg Arg Ala Phe Phe Arg Leu Val Cys Asn Cys Leu Val Arg Gly		
305	310	315
Arg Gly Ala Arg Ala Ser Pro Ile Gln Pro Ala Leu Asp Pro Ser Arg		

68/78

	325		330		335										
Ser	Lys	Ser	Ser	Ser	Asn	Asn	Ser	Ser	His	Ser	Pro	Lys	Val	Lys	
	340		345		350										
Glu	Asp	Leu	Pro	His	Thr	Ala	Pro	Ser	Ser	Cys	Ile	Met	Asp	Lys	Asn
	355		360		365										
Ala	Ala	Leu	Gln	Asn	Gly	Ile	Phe	Cys	Asn						
	370		375												

<210> 59

<211> 1152

<212> DNA

<213> Homo sapience

<400> 59

```

atggcagccc agaatggaaa caccagtttc acacccaact ttaatccacc ccaagaccat   60
gcctcctccc tctcctttta cttcagttat ggtgattatg acctccctat ggatgaggat   120
gaggacatga ccaagacccg gaccttcttc gcagccaaga tcgtcattgg cattgcactg   180
gcaggcatca tgctgggtctg cggcatcggt aactttgtct ttatcgctgc cctcaccgcg   240
tataagaagt tgcgcaacct caccaatctg ctcatlgcca acctggccat ctccgacttc   300
ctgggtggcca tcatctgctg ccccttcgag atggactact acgtgggtacg gcagctctcc   360
tgggagcatg gccacgtgct ctgtgcctcc gtcaactacc tgcgcaccgt ctccctctac   420
gtctccacca atgccttgct ggccattgcc attgacagat atctcgccat cgttcacccc   480
ttgaaaccac ggatgaatta tcaaacggcc tcttctctga tcgccttggt ctggatgggt   540
tccatttctc ttgccatccc atcggtttac ttgcaacag aaacggtcct ctttattgtc   600
aagagccagg agaagatctt ctgtggccag atctggcctg tggatcagca gctctactac   660
aagtcttact tctctttcat ctttgggtgc gagttcgtgg gccctgtggg caccatgacc   720
ctgtgctatg ccaggatctc ccgggagctc tggttcaagg cagtccttgg gttccagacg   780
gagcagattc gcaagcggct gcgctgccgc aggaagacgg tcttggtgct catgtgcatt   840
ctcacggcct atgtgctgtg ctgggcaccc ttctacgggt tcaccatcgt tcgtgacttc   900
ttccccactg tgttcgtgaa ggaaaagcac tacctcactg ccttctacgt ggtcgagtgc   960
atcgccatga gcaacagcat gatcaacacc gtgtgcttcg tgacgggtcaa gaacaacacc  1020
atgaagtact tcaagaagat gatgctgctg cactggcgtc cctcccagcg ggggagcaag  1080
tccagtgtg accttgacct cagaaccaac ggggtgccca ccacagaaga ggtggactgt  1140
atcaggctga ag                                     1152

```

<210> 60

<211> 384

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 60

Met Ala Ala Gln Asn Gly Asn Thr Ser Phe Thr Pro Asn Phe Asn Pro
 5 10 15
 Pro Gln Asp His Ala Ser Ser Leu Ser Phe Asn Phe Ser Tyr Gly Asp
 20 25 30
 Tyr Asp Leu Pro Met Asp Glu Asp Glu Asp Met Thr Lys Thr Arg Thr
 35 40 45
 Phe Phe Ala Ala Lys Ile Val Ile Gly Ile Ala Leu Ala Gly Ile Met
 50 55 60
 Leu Val Cys Gly Ile Gly Asn Phe Val Phe Ile Ala Ala Leu Thr Arg
 65 70 75 80
 Tyr Lys Lys Leu Arg Asn Leu Thr Asn Leu Leu Ile Ala Asn Leu Ala
 85 90 95
 Ile Ser Asp Phe Leu Val Ala Ile Ile Cys Cys Pro Phe Glu Met Asp
 100 105 110
 Tyr Tyr Val Val Arg Gln Leu Ser Trp Glu His Gly His Val Leu Cys
 115 120 125
 Ala Ser Val Asn Tyr Leu Arg Thr Val Ser Leu Tyr Val Ser Thr Asn
 130 135 140
 Ala Leu Leu Ala Ile Ala Ile Asp Arg Tyr Leu Ala Ile Val His Pro
 145 150 155 160
 Leu Lys Pro Arg Met Asn Tyr Gln Thr Ala Ser Phe Leu Ile Ala Leu
 165 170 175
 Val Trp Met Val Ser Ile Leu Ile Ala Ile Pro Ser Ala Tyr Phe Ala
 180 185 190
 Thr Glu Thr Val Leu Phe Ile Val Lys Ser Gln Glu Lys Ile Phe Cys
 195 200 205
 Gly Gln Ile Trp Pro Val Asp Gln Gln Leu Tyr Tyr Lys Ser Tyr Phe
 210 215 220
 Leu Phe Ile Phe Gly Val Glu Phe Val Gly Pro Val Val Thr Met Thr
 225 230 235 240
 Leu Cys Tyr Ala Arg Ile Ser Arg Glu Leu Trp Phe Lys Ala Val Pro
 245 250 255
 Gly Phe Gln Thr Glu Gln Ile Arg Lys Arg Leu Arg Cys Arg Arg Lys
 260 265 270
 Thr Val Leu Val Leu Met Cys Ile Leu Thr Ala Tyr Val Leu Cys Trp

70/78

275	280	285
Ala Pro Phe Tyr Gly Phe Thr Ile Val Arg Asp Phe Phe Pro Thr Val		
290	295	300
Phe Val Lys Glu Lys His Tyr Leu Thr Ala Phe Tyr Val Val Glu Cys		
305	310	315
Ile Ala Met Ser Asn Ser Met Ile Asn Thr Val Cys Phe Val Thr Val		
325	330	335
Lys Asn Asn Thr Met Lys Tyr Phe Lys Lys Met Met Leu Leu His Trp		
340	345	350
Arg Pro Ser Gln Arg Gly Ser Lys Ser Ser Ala Asp Leu Asp Leu Arg		
355	360	365
Thr Asn Gly Val Pro Thr Thr Glu Glu Val Asp Cys Ile Arg Leu Lys		
370	375	380

<210> 61

<211> 885

<212> DNA

<213> Homo sapience

<400> 61

atgctgcagg gccctggctc gctgctgctg ctcttcctcg cctcgcaactg ctgcctgggc	60
tggcgcgcg ggctcttcct ctttggccag cccgacttct cctacaagcg cagcaattgc	120
aagcccatcc ctgccaacct gcagctgtgc cacggcatcg aataccagaa catgcggctg	180
cccaacctgc tgggccacga gaccatgaag gaggtgctgg agcaggccgg cgcttggatc	240
ccgctgggtca tgaagcagtg ccaccgggac accaagaagt tctgtgtgct gctcttcgcc	300
cccgtctgcc tcgatgacct agacgagacc atccagccat gccactcgt ctgcgtgcag	360
gtgaaggacc gctgcgcccc ggtcatgtcc gccttcggct tcccctggcc cgacatgctt	420
gagtgcgacc gtttcccca ggacaacgac ctttgcaccc ccctcgctag cagcgaccac	480
ctcctgccag ccaccgagga agctccaaag gtatgtgaag cctgcaaaaa taaaaatgat	540
gatgacaacg acataatgga aacgctttgt aaaaatgatt ttgactgaa aataaaagtg	600
aaggagataa cctacatcaa ccgagatacc aaaatcatcc tggagaccaa gagcaagacc	660
atttacaagc tgaacggtgt gtccgaaagg gacctgaaga aatcggtgct gtggctcaaa	720
gacagcttgc agtgcacctg tgaggagatg aacgacatca acgcgcccta tctggtcatg	780
ggacagaaac aggggtggga gctggtgatc acctcggtga agcgggtggca gaaggggcag	840
agagagttca agcgcatctc ccgcagcatc cgcaagctgc agtgc	885

<210> 62

<211> 295

71/78

<212> PRT

<213> Homo sapience

<400> 62

```

Met Leu Gln Gly Pro Gly Ser Leu Leu Leu Leu Phe Leu Ala Ser His
      5              10              15
Cys Cys Leu Gly Ser Ala Arg Gly Leu Phe Leu Phe Gly Gln Pro Asp
      20              25              30
Phe Ser Tyr Lys Arg Ser Asn Cys Lys Pro Ile Pro Ala Asn Leu Gln
      35              40              45
Leu Cys His Gly Ile Glu Tyr Gln Asn Met Arg Leu Pro Asn Leu Leu
      50              55              60
Gly His Glu Thr Met Lys Glu Val Leu Glu Gln Ala Gly Ala Trp Ile
      65              70              75              80
Pro Leu Val Met Lys Gln Cys His Pro Asp Thr Lys Lys Phe Leu Cys
      85              90              95
Ser Leu Phe Ala Pro Val Cys Leu Asp Asp Leu Asp Glu Thr Ile Gln
      100             105             110
Pro Cys His Ser Leu Cys Val Gln Val Lys Asp Arg Cys Ala Pro Val
      115             120             125
Met Ser Ala Phe Gly Phe Pro Trp Pro Asp Met Leu Glu Cys Asp Arg
      130             135             140
Phe Pro Gln Asp Asn Asp Leu Cys Ile Pro Leu Ala Ser Ser Asp His
      145             150             155             160
Leu Leu Pro Ala Thr Glu Glu Ala Pro Lys Val Cys Glu Ala Cys Lys
      165             170             175
Asn Lys Asn Asp Asp Asp Asn Asp Ile Met Glu Thr Leu Cys Lys Asn
      180             185             190
Asp Phe Ala Leu Lys Ile Lys Val Lys Glu Ile Thr Tyr Ile Asn Arg
      195             200             205
Asp Thr Lys Ile Ile Leu Glu Thr Lys Ser Lys Thr Ile Tyr Lys Leu
      210             215             220
Asn Gly Val Ser Glu Arg Asp Leu Lys Lys Ser Val Leu Trp Leu Lys
      225             230             235             240
Asp Ser Leu Gln Cys Thr Cys Glu Glu Met Asn Asp Ile Asn Ala Pro
      245             250             255
Tyr Leu Val Met Gly Gln Lys Gln Gly Gly Glu Leu Val Ile Thr Ser
      260             265             270

```

72/78

Val Lys Arg Trp Gln Lys Gly Gln Arg Glu Phe Lys Arg Ile Ser Arg
 275 280 285
 Ser Ile Arg Lys Leu Gln Cys
 290 295

<210> 63

<211> 1011

<212> DNA

<213> Homo sapience

<400> 63

```

atggacaaaa atgaacacag tcactgggga ccacatgcaa agggccaatg tgccagcaga      60
tctgagctga gaatcatcct ggtgggcaaa acaggaactg gcaaaagtcg tgcagggaac      120
agcatcctca ggaagcaagc atttgaatcg aagctgggtt cccagacctt gactaagact      180
tgcagcaaaa gtcagggaag ctggggaaat agagagattg tcattattga cacaccagat      240
atgttttcit ggaaggacca ctgtgaagct ctgtacaaag aggtgcagag gtgctacttg      300
ctgtctgcac caggacccca tgtgtgctc ctggtgactc agctgggccg ctatacctca      360
caggaccagc aggtgcaca gagggagaag gagatctttg gagaggatgc catgggacac      420
acaattgtcc tctttaccca caaggaagac ctcaatgggtg gctccctgat ggattacatg      480
cacgactcag ataacaaagc cctaagcaag ctggtggcag catgtggtgg gcaatctgt      540
gcctttaata accgtgtga agggagcaat caggatgacc aagtgaagga actaatggac      600
tgtattgagg atctgttgat ggagaaaaat ggtgatcact ataccaatgg gttgtacagc      660
ctaatacaga ggtctaaatg tggacctgtg ggatcagatg aaagagtaaa ggaattcaaa      720
cagagcctta taaagtacat ggaaactcaa agaagttaca cagccttggc tgaagcaaac      780
tgcctaaaag gagccttaat caaaacacaa ctgtgtgttt tttttgtat tcagttgttt      840
ctcagattga taattctgtg gctttgcata ctgcacagca tgtgcaattt gttttgttgc      900
ttactcttta gtatgtgcaa tttattctgc agtttgctgt ttattatacc caaaaagtta      960
atgatatttt tgagaacagt tattagacta gaacgcaaga ctctaggtt a      1011

```

<210> 64

<211> 337

<212> PRT

<213> Homo sapience

<400> 64

Met Asp Gln Asn Glu His Ser His Trp Gly Pro His Ala Lys Gly Gln
 5 10 15
 Cys Ala Ser Arg Ser Glu Leu Arg Ile Ile Leu Val Gly Lys Thr Gly

73/78

20	25	30
Thr Gly Lys Ser Ala Ala Gly Asn Ser Ile Leu Arg Lys Gln Ala Phe		
35	40	45
Glu Ser Lys Leu Gly Ser Gln Thr Leu Thr Lys Thr Cys Ser Lys Ser		
50	55	60
Gln Gly Ser Trp Gly Asn Arg Glu Ile Val Ile Ile Asp Thr Pro Asp		
65	70	75
Met Phe Ser Trp Lys Asp His Cys Glu Ala Leu Tyr Lys Glu Val Gln		
85	90	95
Arg Cys Tyr Leu Leu Ser Ala Pro Gly Pro His Val Leu Leu Leu Val		
100	105	110
Thr Gln Leu Gly Arg Tyr Thr Ser Gln Asp Gln Gln Ala Ala Gln Arg		
115	120	125
Val Lys Glu Ile Phe Gly Glu Asp Ala Met Gly His Thr Ile Val Leu		
130	135	140
Phe Thr His Lys Glu Asp Leu Asn Gly Gly Ser Leu Met Asp Tyr Met		
145	150	155
His Asp Ser Asp Asn Lys Ala Leu Ser Lys Leu Val Ala Ala Cys Gly		
165	170	175
Gly Arg Ile Cys Ala Phe Asn Asn Arg Ala Glu Gly Ser Asn Gln Asp		
180	185	190
Asp Gln Val Lys Glu Leu Met Asp Cys Ile Glu Asp Leu Leu Met Glu		
195	200	205
Lys Asn Gly Asp His Tyr Thr Asn Gly Leu Tyr Ser Leu Ile Gln Arg		
210	215	220
Ser Lys Cys Gly Pro Val Gly Ser Asp Glu Arg Val Lys Glu Phe Lys		
225	230	235
Gln Ser Leu Ile Lys Tyr Met Glu Thr Gln Arg Ser Tyr Thr Ala Leu		
245	250	255
Ala Glu Ala Asn Cys Leu Lys Gly Ala Leu Ile Lys Thr Gln Leu Cys		
260	265	270
Val Leu Phe Cys Ile Gln Leu Phe Leu Arg Leu Ile Ile Leu Trp Leu		
275	280	285
Cys Ile Leu His Ser Met Cys Asn Leu Phe Cys Cys Leu Leu Phe Ser		
290	295	300
Met Cys Asn Leu Phe Cys Ser Leu Leu Phe Ile Ile Pro Lys Lys Leu		
305	310	315
Met Ile Phe Leu Arg Thr Val Ile Arg Leu Glu Arg Lys Thr Pro Arg		320

74/78

325

330

335

Leu

<210> 65

<211> 1173

<212> DNA

<213> Homo sapience

<400> 65

```

atgttcccca atggcaccgc ctctctctct tcctctctct ctagccccag cccgggcagc   60
tgcggcggaag gcggcggcag cagggggcccc ggggccggcg ctgcggacgg catggaggag   120
ccagggcgaa atgcgtccca gaacggggacc ttgagcgagg gccagggcag cgccatcctg   180
atctctttca tctactccgt ggtgtgcctg gtggggctgt gtgggaactc tatggtcata   240
tacgtgatcc tgcgtatgca caagatgaag acggccacca acatctacat cctaaatctg   300
gccattgctg atgagctgct catgctcagc gtgcccttcc tagtcacctc cacgttggtg   360
cgccactggc ccttcggtgc gctgctctgc cgcctcgtgc tcagcgtgga cgcggtcaac   420
atgttcacca gcatctactg tctgactgtg ctcagcgtgg accgctacgt ggccgtgggtg   480
catcccatca aggcgccccg ctaccgccgg cccaccgtgg ccaaggtagt aaacctgggc   540
gtgtgggtgc tatcgctgct cgtcatcctg cccatcgtgg tcttctctcg caccgcggcc   600
aacagcgacg gcacgggtgc ttgcaacatg ctcatgccag agcccgctca acgttggtg   660
gtgggcttcg tgtgttacac atttctcatg ggcttctcgc tgcccgtggg ggctatctgc   720
ctgtgctacg tgctcatcat tgctaagatg cgcattggtg ccctcaaggc cggctggcag   780
cagcgcaagc gctcggagcg caagatcacc ttaatggtga tgatggtggt gatggtgttt   840
gtcatctgct ggatgccttt ctacgtgggtg cagctgggtca acgtgtttgc tgagcaggac   900
gacgccacgg tgagtcagct gtcggtcata ctcggctatg ccaacagctg cgccaacccc   960
atcctctatg gctttctctc agacaacttc aagcgtcttt tccaacgcat cctatgcctc  1020
agctggatgg acaacgccgc ggaggagccg gttgactatt acgccaccgc gctcaagagc  1080
cgtgcctaca gtgtggaaga cttccaacct gagaacctgg agtccggcgg cgtcttccgt  1140
aatggcacct gcacgtcccg gatcacgacg ctc                                     1173

```

<210> 66

<211> 391

<212> PRT

<213> Homo sapience

<400> 66

Met Phe Pro Asn Gly Thr Ala Ser Ser Pro Ser Ser Ser Pro Ser Pro

5

10

15

75/78

Ser Pro Gly Ser Cys Gly Glu Gly Gly Gly Ser Arg Gly Pro Gly Ala
 20 25 30
 Gly Ala Ala Asp Gly Met Glu Glu Pro Gly Arg Asn Ala Ser Gln Asn
 35 40 45
 Gly Thr Leu Ser Glu Gly Gln Gly Ser Ala Ile Leu Ile Ser Phe Ile
 50 55 60
 Tyr Ser Val Val Cys Leu Val Gly Leu Cys Gly Asn Ser Met Val Ile
 65 70 75 80
 Tyr Val Ile Leu Arg Tyr Ala Lys Met Lys Thr Ala Thr Asn Ile Tyr
 85 90 95
 Ile Leu Asn Leu Ala Ile Ala Asp Glu Leu Leu Met Leu Ser Val Pro
 100 105 110
 Phe Leu Val Thr Ser Thr Leu Leu Arg His Trp Pro Phe Gly Ala Leu
 115 120 125
 Leu Cys Arg Leu Val Leu Ser Val Asp Ala Val Asn Met Phe Thr Ser
 130 135 140
 Ile Tyr Cys Leu Thr Val Leu Ser Val Asp Arg Tyr Val Ala Val Val
 145 150 155 160
 His Pro Ile Lys Ala Ala Arg Tyr Arg Arg Pro Thr Val Ala Lys Val
 165 170 175
 Val Asn Leu Gly Val Trp Val Leu Ser Leu Leu Val Ile Leu Pro Ile
 180 185 190
 Val Val Phe Ser Arg Thr Ala Ala Asn Ser Asp Gly Thr Val Ala Cys
 195 200 205
 Asn Met Leu Met Pro Glu Pro Ala Gln Arg Trp Leu Val Gly Phe Val
 210 215 220
 Leu Tyr Thr Phe Leu Met Gly Phe Leu Leu Pro Val Gly Ala Ile Cys
 225 230 235 240
 Leu Cys Tyr Val Leu Ile Ile Ala Lys Met Arg Met Val Ala Leu Lys
 245 250 255
 Ala Gly Trp Gln Gln Arg Lys Arg Ser Glu Arg Lys Ile Thr Leu Met
 260 265 270
 Val Met Met Val Val Met Val Phe Val Ile Cys Trp Met Pro Phe Tyr
 275 280 285
 Val Val Gln Leu Val Asn Val Phe Ala Glu Gln Asp Asp Ala Thr Val
 290 295 300
 Ser Gln Leu Ser Val Ile Leu Gly Tyr Ala Asn Ser Cys Ala Asn Pro
 305 310 315 320

76/78

Ile Leu Tyr Gly Phe Leu Ser Asp Asn Phe Lys Arg Ser Phe Gln Arg
325 330 335
Ile Leu Cys Leu Ser Trp Met Asp Asn Ala Ala Glu Glu Pro Val Asp
340 345 350
Tyr Tyr Ala Thr Ala Leu Lys Ser Arg Ala Tyr Ser Val Glu Asp Phe
355 360 365
Gln Pro Glu Asn Leu Glu Ser Gly Gly Val Phe Arg Asn Gly Thr Cys
370 375 380
Thr Ser Arg Ile Thr Thr Leu
385 390

<210> 67

<211> 22

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Primer

<400> 67

tcccttggtc cactcacaga ct

22

<210> 68

<211> 24

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Primer

<400> 68

tgtgtaaagt acggagcgaa gttg

24

<210> 69

<211> 25

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

77/78

<220>

<223> Primer

<400> 69

tgccttgac agcctcgcaa tgagc

25

<210> 70

<211> 23

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Primer

<400> 70

tgtgaaaggc acagcagtcc cga

23

<210> 71

<211> 23

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Primer

<400> 71

tcagcatggg ctgctacaac ggt

23

<210> 72

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Primer

<400> 72

ctcaagtctg tttcttcttc

20

<210> 73

<211> 16

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223>

<400> 73

Arg Arg Tyr Lys Ile His Pro Asp Phe Ser Pro Ser Val Lys Gln Cys

5

10

15

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2005/006444

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

Int.Cl⁷ A61K45/00, 31/7088, 38/00, 48/00, A61P11/00, 43/00, C07K16/18,
16/22, 16/28, 16/40, C12N15/09, C12Q1/02, 1/26, 1/37, 1/42,
1/48, 1/68

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

Int.Cl⁷ A61K45/00, 31/7088, 38/00, 48/00, A61P11/00, 43/00, C07K16/18,
16/22, 16/28, 16/40, C12N15/09, C12Q1/02, 1/26, 1/37, 1/42,
1/48, 1/68

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Jitsuyo Shinan Koho 1922-1996 Jitsuyo Shinan Toroku Koho 1996-2005
Kokai Jitsuyo Shinan Koho 1971-2005 Toroku Jitsuyo Shinan Koho 1994-2005

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

CAPLUS/MEDLINE/BIOSIS/EMBASE (STN)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X Y	WO 2003/73990 A2 (CHILDREN'S HOSPITAL MEDICAL CENTER), 12 September, 2003 (12.09.03), Table 1 (particularly, page 14, line 1); Par. No. [0056]; Claim 22 & US 2003/166562 A1	13 1-12, 14-22, 27, 28
Y	JP 2003-325187 A (Takeda Chemical Industries, Ltd.), 18 November, 2003 (18.11.03), Full text; particularly, Claims; Par. No. [0038] & WO 2003/037927 A1 & EP 1447411 A1 & US 2004/253599 A1	1-12, 14-22, 27, 28

☒ Further documents are listed in the continuation of Box C.

☐ See patent family annex.

* Special categories of cited documents:

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier application or patent but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search
30 June, 2005 (30.06.05)

Date of mailing of the international search report
19 July, 2005 (19.07.05)

Name and mailing address of the ISA/
Japanese Patent Office

Authorized officer

Facsimile No.

Telephone No.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2005/006444

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	JP 2003-274982 A (Takeda Chemical Industries, Ltd.), 30 September, 2003 (30.09.03), Full text; particularly, Claims; Par. No. [0037] & WO 2003/062426 A1	1-12, 14-22, 27, 28
A	WO 2002/99134 A1 (AUCKLAND UNISERVICES LTD.), 12 December, 2002 (12.12.02), Claim 44 & EP 1402073 A1 & JP 2004-532640 A & US 2004219548 A1	1-22, 27, 28

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2005/006444

Box No. II Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 2 of first sheet)

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☒ Claims Nos.: 23-26, 39, 40

because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:

Claims 23 to 26, 39 and 40 pertain to methods for treatment of the human body or animal body by surgery or therapy and thus relate to a subject matter which this International Searching Authority is not required, under the provisions of Article 17(2)(a)(i) of the PCT (continued to extra sheet)

2. ☐ Claims Nos.:

because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:

3. ☐ Claims Nos.:

because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box No. III Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 3 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:
(See extra sheet.)

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.
3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:

4. ☒ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:
1 to 22, 27 and 28.

Remark on Protest

- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest.
- ☒ No protest accompanied the payment of additional search fees.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2005/006444

Continuation of Box No.II-1 of continuation of first sheet(2)

and Rule 39.1(iv) of the Regulations under the PCT, to search.

Continuation of Box No.III of continuation of first sheet(2)

Claims 1 to 41 presents 33 proteins each showing an increase or a decrease in the expression in the lung of a patient with a respiratory disease and 33 invention groups relating respectively to these proteins (invention groups 1 to 33) are described therein.

However, these 33 invention groups relate to different proteins from each other. Although the invention groups 1 to 33 are common to each other in relating to a protein showing an increase or a decrease in the expression in the lung of a patient with a respiratory disease, use of a compound having an activity of inhibiting a protein, which shows a tissue-specific increase in the expression in the lung of a patient with a respiratory disease, in treating the respiratory disease and so on are publicly known technical matters as reported in the following documents 1 and 2. Therefore, the above-described common matter cannot be recognized as "a special technical feature" of the inventions.

Such being the case, it does not appear that there is a technical relationship between among groups of inventions involving one or more of the same or corresponding special technical features and the above invention groups 1 to 33 are not considered as relating to a group of inventions so linked as to form a single general inventive concept. Thus, it appears that claims 1 to 41 have 33 invention groups.

Document :

1. JP 2003-325187 A (Takeda Chemical Industries, Ltd.) 2003.11.18 (see, in particular paragraph [0038])
2. JP 2003-274982 A (Takeda Chemical Industries, Ltd.) 2003.09.30 (see, in particular paragraph [0037])

Since this International Searching Authority considered that the inventions relating to the protein of SEQ ID NO:2 are the major inventions, the search was made exclusively on these inventions in this report.

A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC))

Int.Cl.⁷ A61K45/00, 31/7088, 38/00, 48/00, A61P11/00, 43/00, C07K16/18, 16/22, 16/28, 16/40, C12N15/09, C12Q1/02, 1/26, 1/37, 1/42, 1/48, 1/68

B. 調査を行った分野

調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (IPC))

Int.Cl.⁷ A61K45/00, 31/7088, 38/00, 48/00, A61P11/00, 43/00, C07K16/18, 16/22, 16/28, 16/40, C12N15/09, C12Q1/02, 1/26, 1/37, 1/42, 1/48, 1/68

最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの

日本国実用新案公報	1922-1996年
日本国公開実用新案公報	1971-2005年
日本国実用新案登録公報	1996-2005年
日本国登録実用新案公報	1994-2005年

国際調査で使用した電子データベース (データベースの名称、調査に使用した用語)

CAPLUS/MEDLINE/BIOSIS/EMBASE (STN)

C. 関連すると認められる文献

引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
X	WO 2003/73990 A2 (CHILDREN'S HOSPITAL MEDICAL CENTER),	13
Y	2003. 09. 12 TABLE1 (特に第 14 頁第 1 行), 【0056】段落, CLAIM22 参照 & US 2003/166562 A1	1-12, 14-22, 27, 28
Y	JP 2003-325187 A (武田薬品工業株式会社) 2003. 11. 18 全文、特に請求項、【0038】段落参照 & WO 2003/037927 A1 & EP 1447411 A1 & US 2004/253599 A1	1-12, 14-22, 27, 28

☒ C欄の続きにも文献が列挙されている。

☐ パテントファミリーに関する別紙を参照。

* 引用文献のカテゴリー

「A」 特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの
「E」 国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの
「L」 優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献 (理由を付す)
「O」 口頭による開示、使用、展示等に言及する文献
「P」 国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願

の日の後に公表された文献

「T」 国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの
「X」 特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの
「Y」 特に関連のある文献であって、当該文献と他の 1 以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの
「&」 同一パテントファミリー文献

国際調査を完了した日

30. 06. 2005

国際調査報告の発送日

19. 7. 2005

国際調査機関の名称及びあて先

日本国特許庁 (ISA/J P)
郵便番号 100-8915
東京都千代田区霞が関三丁目 4 番 3 号

特許庁審査官 (権限のある職員)

安川 聡

電話番号 03-3581-1101 内線 3452

4C

3039

C (続き) . 関連すると認められる文献		
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
Y	JP 2003-274982 A (武田薬品工業株式会社) 2003. 09. 30 全文、特に請求項、【0037】段落参照 & WO 2003/062426 A1	1-12, 14-22, 27, 28
A	WO 2002/99134 A1 (AUCKLAND UNISERVICES LIMITED) 2002. 12. 12, CLAIM44 参照 & EP 1402073 A1 & JP 2004-532640 A & US 2004219548 A1	1-22, 27, 28

第Ⅱ欄 請求の範囲の一部の調査ができないときの意見（第1ページの2の続き）

法第8条第3項（PCT17条(2)(a)）の規定により、この国際調査報告は次の理由により請求の範囲の一部について作成しなかった。

1. ☒ 請求の範囲 23-26, 39, 40 は、この国際調査機関が調査をすることを要しない対象に係るものである。
つまり、
請求の範囲 23-26, 39, 40 は、手術又は治療による人体又は動物の体の処置方法に関するものであって、PCT第17条(2)(a)(i)及びPCT規則39.1(iv)の規定により、この国際調査機関が国際調査を行うことを要しない対象に係るものである。
2. ☐ 請求の範囲 _____ は、有意義な国際調査をすることができる程度まで所定の要件を満たしていない国際出願の部分に係るものである。つまり、
3. ☐ 請求の範囲 _____ は、従属請求の範囲であってPCT規則6.4(a)の第2文及び第3文の規定に従って記載されていない。

第Ⅲ欄 発明の単一性が欠如しているときの意見（第1ページの3の続き）

次に述べるようにこの国際出願に二以上の発明があるとこの国際調査機関は認めた。

特別ページ参照

1. ☐ 出願人が必要な追加調査手数料をすべて期間内に納付したので、この国際調査報告は、すべての調査可能な請求の範囲について作成した。
2. ☐ 追加調査手数料を要求するまでもなく、すべての調査可能な請求の範囲について調査することができたので、追加調査手数料の納付を求めなかった。
3. ☐ 出願人が必要な追加調査手数料を一部のみしか期間内に納付しなかったため、この国際調査報告は、手数料の納付のあった次の請求の範囲のみについて作成した。
4. ☒ 出願人が必要な追加調査手数料を期間内に納付しなかったため、この国際調査報告は、請求の範囲の最初に記載されている発明に係る次の請求の範囲について作成した。

1-22, 27, 28

追加調査手数料の異議の申立てに関する注意

- ☐ 追加調査手数料の納付と共に出願人から異議申立てがあった。
☒ 追加調査手数料の納付と共に出願人から異議申立てがなかった。

第Ⅲ欄 発明の単一性が欠如しているときの意見 の続き

本願請求の範囲 1-41 には、呼吸器疾患の患者の肺において発現が増加、あるいは減少する、33種類のタンパク質が記載されており、それぞれのタンパク質に関連する、33個の発明（発明 1-33）が記載されている。

しかしながら、上記発明 1-33 は、それぞれ異なるタンパク質に関連している。そして、上記発明 1-33 は、呼吸器疾患の患者の肺において発現が増加、あるいは減少するタンパク質に関連する点で共通しているが、下記文献 1, 2 に示すように、呼吸器疾患の患者において、組織特異的に発現が増加するタンパク質に対し、その化合物の活性を阻害する化合物を該呼吸器疾患の治療のために用いること等は、公知の技術的事項であり、上記共通点を、発明の「特別な技術的特徴」であると認めることはできない。

よって、それぞれの発明同士が、一又は二以上の同一又は対応する特別な技術的特徴を含む技術的な関係にはあるとは認められず、上記発明 1-33 はそれぞれ、単一の一般的発明概念を形成するように連関しているものではなく、請求の範囲 1-41 には、33個の発明が包含されると認められる。

文献：

1. JP 2003-325187 A（武田薬品工業株式会社）2003.11.18（特に【0038】段落参照）
2. JP 2003-274982 A（武田薬品工業株式会社）2003.09.30（特に【0037】段落参照）

なお、この国際予備審査機関は、配列番号 2 のタンパク質に関連する発明が主要な発明であると考え、本報告においては、該発明に対してのみ調査を行った。